

**Министерство образования и науки Российской Федерации**  
федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования  
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

---

Инженерная школа неразрушающего контроля и безопасности  
Направление подготовки - Биотехнические системы и технологии  
Отделение электронной инженерии

**МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ**

Тема работы
<b>Поиск маркеров сахарного диабета с помощью спектральной магнитно-резонансной томографии</b>

УДК 612.821.1:616.379-008.64:616-073.756.8

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
1ДМ6М	Стадниченко Анастасия Андреевна		

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Старший преподаватель	Толмачев И.В.	К.М.Н		

**КОНСУЛЬТАНТЫ:**

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Данков А.Г.	К.И.Н.		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент	Мезенцева И.Л.			

**ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:**

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Аристов А.А	К.Т.Н.		

Томск – 2018 г.

**ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА  
«ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И  
РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ»**

Студенту:

<b>Группа</b>	<b>ФИО</b>
1ДМ6М	Стадниченко Анастасия Андреевна

<b>Школа</b>	<b>ИШНКБ</b>	<b>Отделение</b>	<b>ОЭИ</b>
Уровень образования	Магистр	Направление/специальность	12.04.04.Биотехнические системы и технологии

**Исходные данные к разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»:**

1. Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих	Работа с информацией, представленной в научных публикациях, аналитических материалах, статистических бюллетенях, нормативно-правовых документах;
2. Нормы и нормативы расходования ресурсов	Определение структуры плана проекта и трудоёмкости работ, разработка графика проведения НИИ, бюджет НИИ.
3. Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования	Определение интегрального показателя финансовой эффективности, интегрального показателя ресурсо-эффективности, интегрального показателя эффективности и сравнительной эффективности вариантов исполнения

**Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:**

1. Оценка коммерческого потенциала, перспективности и альтернатив проведения НИИ с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения	Определение потенциалов потребителя результатов исследования, SWOT-анализ, определение возможных альтернатив проведения научных исследований.
2. Планирование и формирование бюджета научных исследований	Планирование этапов работы, определение календарного графика трудоёмкости работы, расчет бюджета.
3. Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования	Оценка сравнительной эффективности проекта

**Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):**

1. Оценка конкурентоспособности технических решений
2. Матрица SWOT
3. Альтернативы проведения НИИ
4. График проведения и бюджет НИИ
5. Оценка ресурсной, финансовой и экономической эффективности НИИ

<b>Дата выдачи задания для раздела по линейному графику</b>	23.03.2018
---	------------

**Задание выдал консультант:**

<b>Должность</b>	<b>ФИО</b>	<b>Ученая степень, звание</b>	<b>Подпись</b>	<b>Дата</b>
	Данков А.Г.			

**Задание принял к исполнению студент:**

<b>Группа</b>	<b>ФИО</b>	<b>Подпись</b>	<b>Дата</b>
1ДМ6М	Стадниченко Анастасия Андреевна		

## ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа	ФИО
1ДМ6М	Стадниченко Анастасия Андреевна

Школа	ИШНКБ	Отделение	ОЭИ
Уровень образования	магистр	Направление/специальность	12.04.04 Биотехнические системы и технологии

### Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:

1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения	Поиск маркеров сахарного диабета с помощью спектральной магнитно-резонансной томографии
--	---

### Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

<b>1. Профессиональная социальная безопасность</b>	<p>Вредные производственные факторы:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Недостаточная освещенность рабочей зоны;</li> <li>2) Повышенный уровень электромагнитных излучений;</li> <li>3) Отсутствие или недостаток естественного света;</li> <li>4) Повышенная температура воздуха на рабочем месте.</li> </ol> <p>Опасные производственные факторы:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Повышенное значение напряжения в электрической цепи, замыкание.</li> </ol>
<b>2. Экологическая безопасность:</b>	<p>При использовании устройств, необходимых для выполнения ВКР, не наносится вред атмосфере, гидросфере или литосфере, так как не происходит выбросов вредных веществ в воздух и воду. В случае неисправности устройства, данная технология также проходит утилизацию.</p>
<b>3. Безопасность в чрезвычайных ситуациях:</b>	<p>При выполнении данной ВКР наиболее возможна такая ЧС, как пожар.</p>

	Приведён список мероприятий для снижения угрозы со стороны возможного возникновения чрезвычайных ситуаций.
<b>4. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности:</b>	Специальные правовые нормы трудового законодательства (медицинский осмотр сотрудников, психиатрическое обследование, инструктаж по безопасности, обеспечение средствами индивидуальной защиты). Требования к организации рабочего места.

<b>Дата выдачи задания для раздела по линейному графику</b>	<b>23.03.2018</b>
---	-------------------

**Задание выдал консультант:**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент	Мезенцева Ирина Леонидовна			

**Задание принял к исполнению студент:**

Группа	ФИО	Подпись	Дата
1ДМ6М	Стадниченко Анастасия Андреевна		

\

Планируемые результаты обучения по ООП

Код результата	Результат обучения (выпускник должен быть готов)
P1	Применять глубокие специальные естественнонаучные, математические, социально-экономические и профессиональные знания в инновационной инженерной деятельности при разработке, производстве, исследовании, эксплуатации, обслуживании и ремонте современной биомедицинской и экологической техники
P2	Ставить и решать инновационные задачи инженерного анализа и синтеза с использованием специальных знаний, современных аналитических методов и моделей
P3	Выбирать и использовать необходимое оборудование, инструменты и технологии для ведения инновационной практической инженерной деятельности с учетом экономических, экологических, социальных и иных ограничений
P4	Выполнять комплексные инженерные проекты по разработке высокоэффективной биомедицинской и экологической техники конкурентоспособной на мировом рынке
P5	Проводить комплексные инженерные исследования, включая поиск необходимой информации, эксперимент, анализ и интерпретацию данных с применением глубоких специальных знаний и современных методов для достижения требуемых результатов в сложных и неопределенных условиях
P6	Внедрять, эксплуатировать и обслуживать современное высокотехнологичное оборудование в предметной сфере биотехнических систем и технологий, обеспечивать его высокую эффективность, соблюдать правила охраны здоровья и безопасности труда, выполнять требования по защите окружающей среды
P7	Использовать глубокие знания в области проектного менеджмента для ведения инновационной инженерной деятельности с учетом юридических аспектов защиты интеллектуальной собственности
P8	Владеть иностранным языком на уровне, позволяющем активно осуществлять коммуникации в профессиональной среде и в обществе, разрабатывать документацию, презентовать и защищать результаты инновационной инженерной деятельности
P9	Эффективно работать индивидуально и в качестве члена и руководителя команды, состоящей из специалистов различных направлений и квалификаций, с делением ответственности и полномочий при решении инновационных инженерных задач
P10	Демонстрировать личную ответственность, приверженность и готовность следовать профессиональной этике и нормам ведения инновационной инженерной деятельности
P11	Демонстрировать глубокие знание правовых социальных, экологических и культурных аспектов инновационной инженерной деятельности, компетентность в вопросах охраны здоровья и безопасности жизнедеятельности
P12	Самостоятельно учиться и непрерывно повышать квалификацию в течение всего периода профессиональной деятельности

**Министерство образования и науки Российской Федерации**  
федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования  
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Инженерная школа неразрушающего контроля и безопасности  
Направление подготовки - Биотехнические системы и технологии  
Отделение электронной инженерии

УТВЕРЖДАЮ:  
Руководитель ООП

\_\_\_\_\_  
(Подпись)      (Дата)      (Ф.И.О.)

**ЗАДАНИЕ**  
**на выполнение выпускной квалификационной работы**

В форме:

магистерской диссертации
--------------------------

(бакалаврской работы, дипломного проекта/работы, магистерской диссертации)

Студенту:

Группа	ФИО
1ДМ6М	Стадниченко Анастасии Андреевны

Тема работы:

<b>Поиск маркеров сахарного диабета с помощью спектральной магнитно-резонансной томографии</b>	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	

Срок сдачи студентом выполненной работы:	
--	--

**ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:**

<p><b>Исходные данные к работе</b></p> <p><i>(наименование объекта исследования или проектирования; производительность или нагрузка; режим работы (непрерывный, периодический, циклический и т. д.); вид сырья или материал изделия; требования к продукту, изделию или процессу; особые требования к особенностям функционирования (эксплуатации) объекта или изделия в плане безопасности эксплуатации, влияния на окружающую среду, энергозатратам; экономический анализ и т. д.).</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Результаты T1-T2 взвешенных изображений больных сахарным диабетом 1-го типа и людей без эндокринных заболеваний;</li> <li>2. Магнитно-резонансная спектрограмма больных сахарным диабетом 1-го типа и людей без эндокринных заболеваний;</li> <li>3. Программные приложения для автосегментации медицинских изображений и статистической обработки данных.</li> </ol>
---	---

<p><b>Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов</b></p> <p><i>(аналитический обзор по литературным источникам с целью выяснения достижений мировой науки техники в рассматриваемой области; постановка задачи исследования, проектирования, конструирования; содержание процедуры исследования, проектирования, конструирования; обсуждение результатов выполненной работы; наименование дополнительных разделов, подлежащих разработке; заключение по работе).</i></p>	<p>Поиск информации о структурах мозга, связанных с когнитивной функцией; Изучение алгоритмов автосегментации структур головного мозга; Анализ МРС групп исследования; Расчёт соотношений серого/белого веществ и объёма гиппокампа для групп исследований. Дискриминантный анализ.</p>
<p><b>Перечень графического материала</b></p> <p><i>(с точным указанием обязательных чертежей)</i></p>	
<p><b>Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы</b></p> <p><i>(с указанием разделов)</i></p>	
<p><b>Раздел</b></p>	<p><b>Консультант</b></p>
<p>Раздел «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»</p>	<p>Доцент Данков А.Г.</p>
<p>По разделу «Социальная ответственность»</p>	<p>Ассистент Мезенцева И.Л.</p>
<p><b>Названия разделов, которые должны быть написаны на русском и иностранном языках:</b></p>	
<p>Введение – русский язык</p>	
<p>Обзор литературы – русский и английский языки</p>	
<p>Материалы и методы исследования – русский язык</p>	
<p>Результаты и обсуждения – русский язык</p>	
<p>Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение – русский язык</p>	
<p>Социальная ответственность – русский язык</p>	
<p>Заключение – русский язык</p>	

<p><b>Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику</b></p>	
--	--

**Задание выдал руководитель:**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Старший преподаватель	Толмачев И.В.	к.м.н		

**Задание принял к исполнению студент:**

Группа	ФИО	Подпись	Дата
1ДМ6М	Стадниченко Анастасия Андреевна		



## РЕФЕРАТ

Выпускная квалификационная работа 123 с., 34 рис., 27 табл., 27 источников, 2 прил.

Ключевые слова: сахарный диабет, магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная спектроскопия, автоматическая сегментация, когнитивные функции.

Объектом исследования являются данные МРТ, МРС пациентов, страдающих заболеванием сахарный диабет 1-го типа и контрольной группы.

Цель работы – оценка изменений параметров магнитно-резонансной томографии в стандартных режимах регистрации и в режиме магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) для пациентов с сахарным диабетом первого типа

В процессе исследования проводились анализ данных полученных методом МРС и дискриминантный анализ в программе SPSS Statistic, автоматическая сегментация изображений МРТ исследований с помощью программы FreeSurfer

В результате исследования в анализе данных магнитно-резонансной спектроскопии высокая достоверность различий была найдена для уровней креатинфосфата в правом и левом гиппокампе, выявились достоверные различия в объеме белого и серого вещества коры головного мозга между больными сахарным диабетом и контрольной группой.

Степень внедрения: полученные данные имеют фундаментальный характер.

Область применения: медицинские центры, частные клиники, государственные поликлиники, а также практикующие врачи, работающие с эндокринологическими заболеваниями, в частности, сахарным диабетом 1-го типа.

Экономическая эффективность/значимость работы позволяет сэкономить время проведения исследований и трудозатратность.

## **Определения, обозначения, сокращения, нормативные ссылки**

В данной работе использованы ссылки на следующие стандарты:

ГОСТ 12.0.003-2015 «Опасные и вредные производственные факторы. Классификация»;

ГОСТ 12.1.006-84 «Система стандартов безопасности труда. Электромагнитные поля радиочастот. Допустимые уровни на рабочих местах и требования к проведению контроля»;

СанПиН 2.2.4.548-96 «Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений»;

ГОСТ 12.1.003-2014 «Система стандартов безопасности труда. Шум. Общие требования безопасности»;

СанПиН 2.2.2/2.4.1340-03 «Гигиенические требования к персональным электронно-вычислительным машинам и организации работы»;

СанПиН 2.2.1/2.1.1.1278-03 «Гигиенические требования к естественному, искусственному и совмещенному освещению жилых и общественных зданий»

ГОСТ Р 12.1.019-2009 «Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Электробезопасность. Общие требования и номенклатура видов защиты».

В данной работе применены следующие сокращения:

СД – сахарный диабет

МРТ – магнитно-резонансная томография

МРС – Магнитно-резонансная спектроскопия

ЯМР – Ядерный магнитный резонанс

МР – Магнитный резонанс

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>12</b>
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>13</b>
1.1. Классификация сахарного диабета .....	13
1.2. Физиология и углеводный обмен .....	15
1.3. Когнитивные функции и нарушения .....	17
1.4. Морфофункциональная организация когнитивных функций .....	20
1.5. Диагностика когнитивных нарушений. ....	23
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>29</b>
2.1. Монреальская шкала оценки когнитивных функций или Мока-тест	29
2.2. Методы группировки данных при оценке результатов многовоксельного спектроскопического исследования головного мозга.....	30
2.3. Автоматическая сегментация изображений.....	37
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.....</b>	<b>51</b>
3.1. Нейропсихологическое тестирование.....	51
3.2.Обработка данных, полученных методом МРС .....	52
3.3. Статистическая обработка объемов серого, белого вещества и гиппокампа в программе SPSS Statistics. ....	63
3.4. Дискриминантный анализ. ....	65
<b>ГЛАВА 4. ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ.....</b>	<b>66</b>
<b>ГЛАВА 5. СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ.....</b>	<b>86</b>
<b>Заключение.....</b>	<b>102</b>
<b>Список литературы: .....</b>	<b>104</b>
<b>Приложение А .....</b>	<b>107</b>
<b>Приложение Б .....</b>	<b>118</b>

## **ВВЕДЕНИЕ**

В настоящее время в современном обществе интеллектуальная деятельность является важной частью жизни человека, поэтому проблема когнитивной дисфункции приобретает большую актуальность. Одной из причин когнитивных нарушений является сахарный диабет.

Сахарный диабет (СД) - сложное дисметаболическое заболевание, поражающее большинство органов и систем в организме. характеризующееся хроническим повышением уровня сахара в крови вследствие абсолютного или относительного дефицита инсулина — гормона поджелудочной железы. Заболевание приводит к нарушению всех видов обмена веществ, поражению сосудов, нервной системы, а также других органов и систем. [1]

По данным Государственного регистра больных СД, на 01.01.2015 г. в РФ по обращаемости в лечебные учреждения насчитывается 4,04 млн человек: СД 1-го типа — 340 тыс. и СД 2-го типа — 3,7 млн. Между тем результаты контрольно-эпидемиологических исследований, проведенных ФГБУ Эндокринологический научный центр (ЭНЦ) МЗ РФ в период с 2002 по 2010 г., показали, что истинная численность больных СД в России приблизительно в 3–4 раза больше официально зарегистрированной и достигает 9–10 млн человек, что составляет около 7% населения. [2]

Клинически значимые когнитивные нарушения приводят к нарушению трудовой и социальной адаптации, а также к снижению качества жизни. Когнитивные нарушения снижают способность больных СД к адекватному контролю гипергликемии и увеличивает риск осложнений, приводящих к ранней инвалидизации. Еще в первой половине XIX в. учеными была предположена связь между сахарным диабетом и нарушением когнитивных функций. [3]

В данной работе будет рассматриваться поражение именно нервной системы, так как она является основной мишенью сахарного диабета. Поражение центральной нервной системы, в первую очередь головного мозга, не очень хорошо изучено. Наиболее частым проявлением дисфункции головного мозга при СД являются когнитивные нарушения.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Классификация сахарного диабета

Сахарный диабет - это группа метаболических нарушений с одним распространенным проявлением: гипергликемия. Хроническая гипергликемия вызывает повреждение глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов. Тем не менее этиология и патофизиология, ведущие к гипергликемии, значительно отличаются у пациентов с сахарным диабетом, диктуют различные стратегии профилактики, диагностические методы скрининга и лечения. [4]

СД, вероятно, является одним из самых старых заболеваний, известных человеку. Об этом впервые сообщалось в египетской рукописи около 3000 лет назад. В 1936 году было четко сделано различие между первым и вторым типом сахарного диабета. [5]

Большинство случаев диабета делятся на две обширные этиопатогенетические категории. В первой категории, при диабете 1 типа, причиной является абсолютный дефицит секреции инсулина. Лица с повышенным риском развития такого типа диабета часто могут быть идентифицированы серологическими доказательствами аутоиммунного патологического процесса, происходящего в островках поджелудочной железы и генетическими маркерами. В другой, гораздо более распространенной категории, диабете второго типа, причиной является инсулинорезистентность. В последней категории степень гипергликемии, достаточная для возникновения патологических и функциональных изменений в различных тканях-мишенях может присутствовать в течение длительного периода времени до обнаружения диабета, но без клинических симптомов.

Рассмотрим типы сахарного диабета более подробно.

Диабет типа 1 (возникает из-за разрушения  $\beta$ -клеток, обычно приводящее к абсолютному дефициту инсулина).

Диабет первого типа делится на:

- иммуноопосредованный.

- идиопатический (неизвестной этиологии).

Иммуноопосредованный диабет.

На эту форму диабета приходится только 5-10% пациентов с диабетом, ранее охватываемых терминами инсулинозависимого диабета, диабета I типа или сахарного диабета в юности. Такой диабет является результатом опосредованного клетками аутоиммунного разрушения  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Маркеры иммунного разрушения  $\beta$ -клеток включают в себя аутоантитела островковых клеток, аутоантитела к инсулину и аутоантитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD 65). Один или несколько этих аутоантител присутствует у 85-90% людей при первоначальном обнаружении гипергликемии.

В этой форме диабета скорость разрушения  $\beta$ -клеток довольно вариативна, быстрая в основном у детей грудного и раннего возраста, и медленная у взрослых. У некоторых пациентов, особенно детей и подростков, в качестве первого проявления заболевания может развиваться кетоацидоз. Другие пациенты могут иметь умеренную гипергликемию натощак, которая может быстро переходить на тяжелую гипергликемию или кетоацидоз в присутствии инфекции или другого стресса. Взрослые, могут сохранять остаточную  $\beta$ -клеточную функцию, достаточную для предотвращения кетоацидоза в течение многих лет. Такие люди в конечном итоге становятся зависимыми от инсулина и подвергаются риску кетоацидоза. На этом последнем этапе заболевания секреция инсулина практически отсутствует, что проявляется низкими или неопределяемыми уровнями С-пептида плазмы.

Идиопатический диабет.

Некоторые формы диабета первого типа не имеют известной этиологии. Некоторые из этих пациентов имеют постоянную инсулинозависимость и склонны к кетоацидозу, но не имеют признаков аутоиммунитета. В эту категорию попадают лишь немногие пациенты с диабетом 1 типа и большинство из них имеют африканскую или азиатскую родословную. Лица с этой формой диабета страдают эпизодическим кетоацидозом и проявляют различную степень

дефицита инсулина между эпизодами. Эта форма диабета в основном является наследственной, не имеет иммунологических доказательств для  $\beta$ -клеточного аутоиммунитета. При лечении этого вида диабета стоит учитывать, что, у пациентов инсулинозависимость может быть не постоянной.

Диабет 2 типа (с преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или с преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без неё).

СД 2 типа самая распространенная форма заболевания, на нее приходится 90-95% пациентов с диабетом. Ранее называлась неинсулинозависимым диабетом, диабетом 2 типа или вызванным диабетом у взрослых. Этот тип диабета охватывает людей с резистентностью к инсулину и обычно имеет относительный, а не абсолютный дефицит инсулина. По крайней мере, на начальном этапе и часто на протяжении всей жизни люди, с диабетом этого типа не нуждаются в лечении инсулином. Вероятно, существует много разных причин этой формы диабета. Хотя конкретные этиологии неизвестны, аутоиммунного разрушения  $\beta$ -клеток не происходит, и у пациентов нет других причин диабета, перечисленных выше или ниже. [6]

## **1.2. Физиология и углеводный обмен**

Поджелудочная железа представляет собой длинный, тонкий орган, который расположен сзади нижней половины живота. Хотя это прежде всего экзокринная железа, выделяющая различные пищеварительные ферменты, поджелудочная железа обладает эндокринной функцией. Его панкреатические островки- кластеры клеток, ранее известных как островки Лангерганса, выделяют гормоны глюкагон, инсулин, соматостатин и панкреатический полипептид (PP).

Островок поджелудочной железы представлен несколькими видами клеток и состоит в основном из клеток четырех типов:

Альфа - клетки производят гормон глюкагон и составляют примерно 20 процентов от каждого островка. Глюкагон играет важную роль в регуляции

уровня глюкозы в крови; низкие уровни глюкозы в крови стимулируют ее высвобождение.

Бета - клетки производят гормон инсулин , и составляют примерно 75 процентов от каждого островка. Повышенные уровни глюкозы в крови стимулируют выделение инсулина.

Клетки дельты составляет четыре процента островковых клеток и секретируют пептидный гормон соматостатин. Напомним, что соматостатин также высвобождается гипоталамусом (как GHIH), а желудок и кишечник также выделяют его. Ингибирующий гормон, панкреатический соматостатин ингибирует высвобождение как глюкагона, так и инсулина.

В Клеточные PP составляет около одного процента от островковых клеток и секретирует панкреатический полипептид гормона. Считается, что он играет роль в аппетите, а также в регуляции экзокринных и эндокринных секретов поджелудочной железы. Панкреатический полипептид, высвобождаемый после еды, может снизить потребление пищи.

Инсулин, небольшой белок, состоящий из двух полипептидных цепей, содержащих 51 аминокислоту, является ключевым анаболическим гормоном, который секретируется в ответ на повышенный уровень глюкозы в крови и аминокислот после приема пищи. Как и многие гормоны, инсулин проявляет свои действия посредством связывания с конкретными рецепторами, присутствующими во многих клетках организма, включая жировую, печеную и мышечную клетки. Первичное действие инсулина заключается в том, чтобы стимулировать исчезновение глюкозы.

Инсулин помогает контролировать постпрандиальную глюкозу тремя способами. Первоначально инсулин сигнализирует клеткам чувствительных к инсулину периферических тканей, прежде всего скелетных мышц, для увеличения их поглощения глюкозы. Во-вторых, инсулин действует на печень, чтобы способствовать гликогенезу. Наконец, инсулин одновременно ингибирует секрецию глюкагона из  $\alpha$ -клеток поджелудочной железы, тем самым сигнализируя, что печень прекращает вырабатывать глюкозу через гликогенолиз



и глюконеогенез. Все эти действия снижают уровень глюкозы в крови. Другие действия инсулина включают стимуляцию синтеза жира, стимулирование хранения триглицеридов в жировых клетках, стимулирование синтеза белка в печени и мышцах и пролиферацию клеточного роста. [7]

Действие инсулина тщательно регулируется в ответ на циркулирующие концентрации глюкозы. Инсулин не секретируется, если концентрация глюкозы в крови составляет  $\leq 3,3$  ммоль / л, но секретируется в возрастающих количествах, поскольку концентрации глюкозы увеличиваются выше этого порога. Постиндустриально секреция инсулина происходит в две фазы: начальное быстрое высвобождение предварительно сформированного инсулина с последующим усилением синтеза и высвобождения инсулина в ответ на уровень глюкозы в крови. Длительное выделение инсулина происходит, если концентрация глюкозы остается высокой. [8]

Хотя глюкоза является наиболее мощным стимулом для инсулина, есть и другие факторы которые стимулируют секрецию инсулина. Эти дополнительные стимулы включают повышенные концентрации в плазме некоторых аминокислот, особенно аргинина, лейцина и лизина; GLP-1 и GIP освобождаются от кишечника после еды; и парасимпатической стимуляции через блуждающий нерв. [9]

### **1.3. Когнитивные функции и нарушения**

Когнитивные функции - это умственные процессы, которые позволяют нам получать, выбирать, хранить, трансформировать, развивать и восстанавливать информацию, полученную нами от внешних стимулов. Этот процесс позволяет нам более эффективно понимать и относиться к миру.

Рассмотрим когнитивные функции:

Восприятие - признание и интерпретация сенсорных стимулов (запах, прикосновение, слух и т. Д.)

Внимание - возможность поддерживать концентрацию на конкретном объекте, действии или мысли и способность управлять конкурирующими требованиями в нашей среде.

Память - краткосрочная / рабочая память (ограниченное хранилище) и долговременная память (неограниченное хранилище).

Двигательные навыки - способность мобилизовать наши мышцы и тела и способность манипулировать объектами.

Язык - навыки, позволяющие нам переводить звуки в слова и генерировать вербальный вывод.

Визуальная и пространственная обработка - способность обрабатывать поступающие визуальные стимулы, понимать пространственную взаимосвязь между объектами и визуализировать изображения и сценарии.

Исполнительные функции - способности, которые обеспечивают целенаправленное поведение, например, способность планировать и выполнять цель. К ним относятся:

Гибкость : емкость для быстрого переключения в соответствующем режиме ментального.

Теория ума : понимание внутреннего мира других людей, их планы, их симпатии и антипатии.

Предвидение : прогноз , основанный на распознавании образов.

Решение проблем: определение проблемы в правильном направлении, а затем генерация решений и выбор правильного.

Принятие решений: способность принимать решения на основе решения проблем, неполной информации и эмоций (наших и других).

Рабочая память: способность хранить и манипулировать информацией «в режиме онлайн» в режиме реального времени.

Эмоциональная саморегуляция: способность идентифицировать и управлять своими эмоциями для хорошей работы.

Секвенирование: способность разбивать сложные действия на управляемые единицы и определять их приоритетность в правильном порядке. [10]

Нейрокогнитивные расстройства , также известные как когнитивные расстройства , относятся к категории нарушений психического здоровья, которые в первую очередь влияют на когнитивные способности, включая обучение, память, восприятие и решение проблем. Нейрокогнитивные расстройства делятся на тяжелые (бред), легкие и умеренные когнитивные расстройства. Они определяются дефицитом когнитивных способностей, которые приобретаются (в отличие от развития) и как правило представляют собой снижение интеллектуальной активности и могут иметь основную патологию головного мозга.

#### Тяжелые когнитивные нарушения (Бред)

Делиум(лат. delirium «безумие, бред) быстро развивается в течение короткого периода времени и характеризуется нарушением познания, проявляющимся путаницей, волнением, дезориентацией и помутнением сознания. Галлюцинации и иллюзии также распространены и некоторые люди могут испытывать острую начальную смену сознания. Это расстройство делает ситуационную осведомленность и обработку новой информации очень сложной для тех, кому поставлен диагноз. Обычно он имеет высокий уровень наступления от минут до часов, а иногда и дней, но длится не очень долго, всего несколько часов в неделю. Делирий также может сопровождаться ухудшением внимания, перепадами настроения, жестоким или необычным поведением и галлюцинациями.

#### Легкие нейрокогнитивные расстройства

Легкие нейрокогнитивные расстройства обычно связаны с пожилыми людьми, но не всегда зависят от возраста. В отличие от бреда такие нарушения развиваются медленно и характеризуются потерей памяти. В дополнение к потере памяти также включают другие симптомы, такие как афазия, апраксия, агнозия, потерю абстрактной мысли, изменения поведения / личности и

нарушение суждения. Могут также быть нарушения поведения, включая психоз. [11]

#### **1.4. Морфофункциональная организация когнитивных функций**

Высшие функции мозга формируются в результате интегрированной активности мозга в целом. В этом случае различные церебральные отделы не эквивалентны.

В шестидесятые годы двадцатого века блестящий ученый А. Р. Лурия предложил теорию системной динамической локализации высших функций мозга. [12] Согласно этой теории, мозг можно условно разделить на три так называемых функциональных блока в соответствии с ролью отдельных мозговых структур в формировании когнитивных функций:

Первый функциональный блок (блок активации) включает в себя стволовые подкорковые структуры и лимбическую систему: восходящую часть ретикулярной формации ствола головного мозга, зрительные холмы, полосатые тела, междузельный мозг, гиппокамп и его связи с миндалевидной, медиально-базальной лобными долями и зубчатой извилиной. Эти структуры обеспечивают активацию коры головного мозга в ответ на внешнюю стимуляцию или внутреннюю мотивацию. Они поддерживают оптимальный уровень концентрации и отвечают за мотивационную и эмоциональную поддержку деятельности. Кроме того, специфическая функция гиппокампа - это сравнение вновь прибывших стимулов с первыми, которые играют важную роль в процессе усвоения новой информации. С патологией стволовых субкортикальных структур увеличивается время реакции, что приводит к замедленному мышлению и другим когнитивным процессам (брадифрении). Нарушается нормальная связь между силой стимула и степенью активации коры головного мозга; в то время как слабый стимул может вызвать значительную активацию коры. Клинически это приведет к увеличению отвлекаемости, невозможности поддерживать активность в течение длительного времени. Такие расстройства

называются нейродинамическими когнитивными расстройствами. С патологией гиппокампа и функционально связанными структурами развиваются нарушения памяти для текущих событий (фиксация и антероградная амнезия).

Второй функциональный блок (блок для приема, обработки и хранения информации) включает вторичные и третичные зоны кортикальных анализаторов соматической чувствительности, слуха и зрения, то есть ассоциативной коры парietальных, временных и затылочных долей головного мозга. Эти структуры обеспечивают восприятие, распознавание и хранение информации, полученной из внешнего мира, а также отвечают за формирование представлений о трехмерном пространстве. С патологией структур второго функционального блока развиваются нарушения гнозиса и памяти, которые носят модально-специфический характер. С патологией височной доли нарушаются слуховой гнозис и слуховая память, с патологией затылочной доли - визуальный гнозис и зрительная память, с патологией парietальной доли - соматическим гнозом и кинестетической памятью. Кроме того, при парietальной доле головного мозга развивается кинестетическая апраксия, которая, как и соматическая агнозия, связана с нарушением конструкции тела. Поражение зоны соединения временных, теменных и затылочных долей мозга вызывает нарушение пространственных представлений, что проявляется в сфере гнозиса и практики. Когнитивные нарушения при переносе структур второго функционального блока называются оперативными или инструментальными.

Третий функциональный блок включает в себя лобные доли мозга. Они отвечают за регулирование произвольной деятельности человека, то есть для произвольного выбора цели деятельности, разработки плана достижения поставленной цели и мониторинга полученных результатов.

Поражение третьего функционального блока приводит к когнитивным, аффективным и поведенческим расстройствам, которые основаны на одном или нескольких из следующих механизмов:

снижение активности и инициативы, ослабление мотивации (апатии) и мотивация для любой целенаправленной деятельности (abulia);

нарушение планирования действий, трудности перехода от одного этапа деятельности к другому, патологические «пробки» на одном этапе программы (персеверация);

сокращение критики, импульсивность, нарушение норм и правил поведения, принятых в данной социальной и культурной среде.

Эти расстройства называются регуляторными (дисрегуляционными) когнитивными расстройствами. [13]

Многочисленные экспериментальные и клинико-инструментальные исследования последних лет позволили нам несколько раз рассмотреть анатомическую и функциональную основу когнитивных функций. Дальнейшее развитие получила концепция А.Р. Лурии, не теряя ее значения. Получены новые данные о роли подкорковых базальных ганглиев в формировании высших функций головного мозга. Визуальные удары, полосатые тела и другие подкорковые структуры находятся в тесной связи с передними частями мозга, образуя так называемые лобные полосатые круги (рис.1).



*Рис.1 – Анатомо-функциональные основы организации когнитивных функций*

Циркуляция возбуждения вдоль этих замкнутых круговых нейронных систем необходима, чтобы создать эмоциональное предпочтение для выбора одного из нескольких возможных решений в этой ситуации. На сегодняшний

день описаны пять основных лобных полосатых кругов, три из которых тесно связаны с обеспечением когнитивной активности. Они имеют общие связи - лобные доли, полосатые тела, бледная сфера, черная субстанция и таламус (рис). Повреждение какой-либо связи может привести к двигательным, когнитивным, эмоциональным, поведенческим расстройствам, которые очень близки феноменологии к симптомам лобной дисфункции (умственная и моторная медлительность, снижение интеллектуальной гибкости, снижение настроения и т. Д.). [14]

*Таблица 1 – Функциональная анатомия «фронтостриарных кругов»*

Корковые структуры	Дорсолатеральная префронтальная кора	Латеральная орбито-фронтальная кора	Передняя цингулярная кора	Первичная моторная кора	Премоторная кора
Подкорковые структуры	Дорсолатеральная часть хвостатого ядра, бледный шар, таламус	Вентромедиальная часть хвостатого ядра, бледный шар, таламус	Обонятельный бугорок, вентромедиальная часть хвостатого ядра и скорлупы («лимбический стриатум»), бледный шар, таламус	Скорлупа, бледный шар, таламус	Центральная часть хвостатого ядра, бледный шар, таламус
Функция	Когнитивные функции, интеллектуальная гибкость	Поведение, критика, устойчивость внимания	Мотивация, инициатива, намерение, выбор цели	Регуляция движений	Регуляция взора

### **1.5. Диагностика когнитивных нарушений.**

Существует несколько методов диагностики когнитивных нарушений. На данный момент нейропсихологическое тестирование является самым оптимальным способом для выявления додементных форм когнитивных нарушений. Для такого обследования применяется комплексы методик, которые позволяют детально оценить состояние каждой когнитивной функции. Особое

внимание врачи уделяется исследованию состояния регуляторных функций (способность мыслить логически, планировать свои действия, переключение с одного вида деятельности на другой), памяти и внимания

В настоящее время нет общепринятого методического инструмента для нейропсихологической диагностики синдрома УКН (умеренных когнитивных нарушений). Основная часть используемых методик (тест Рея, шкала памяти Векслера и др.) являются трудоемкими для проведения и интерпретации и занимают около 30 минут. Поэтому для скрининговой диагностики когнитивных нарушений наиболее применяются простые методики (MMSE, Мока тест), состоящие из вопросов, позволяющих определить функции гнозиса, речи, праксиса и батарею лобной дисфункции. Однако минусом этих методик нейропсихологического тестирования является небольшая чувствительность, т.к. на ответы испытуемого могут влиять внешние факторы (усталость, необразованность).

Еще одним методом диагностики когнитивных нарушений является выявление ликворологических биомаркеров.

Этот метод в отличии от предыдущего является высокочувствительным. Суть метода заключается в определении содержания в ликворе (спинномозговая жидкость) Аβ-42 амилоидного белка и тау-протеина. Полученные значения биомаркеров позволяют дифференцировать нейродегенеративные и цереброваскулярные формы когнитивных нарушений.

Исследование ликвора на концентрацию указанных выше биомаркеров осуществляется посредством применением планшетов на 96 проб, содержащих моноклональные антитела к 1-42 Аβ-амилоидному белку или к тау-белку человека при помощи твердофазного иммуноферментного анализа. [15]

В данной работе будет рассматриваться метод магнитно-резонансной спектроскопии. Магнитно-резонансная спектроскопия — это дополнительная методика магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволяющая прижизненно неинвазивно оценивать показатели концентрации ряда соединений в выбранном объеме ткани.



## МР-спектроскопия

Магнитно-резонансная спектроскопия (МРТ-спектроскопия) представляет собой спектроскопический метод исследования химических объектов с использованием явления ядерного магнитного резонанса.

Как и инфракрасная спектроскопия, ядерный магнитный резонанс раскрывает информацию о молекулярной структуре химических веществ, но, в отличие от первой, позволяет изучать динамические процессы в образце: определять константы скорости химических реакций; величину энергетических барьеров внутримолекулярного вращения. [16]

В зависимости от локальной электронной среды различные протоны в молекуле резонируют на несколько разных частотах. Поскольку смещение частоты и основная резонансная частота прямо пропорциональны индукции магнитного поля, это смещение преобразуется в безразмерную величину, не зависящую от магнитного поля, известную как химический сдвиг.

Химический сдвиг определяется как относительное изменение относительно некоторых эталонных образцов. Сдвиг частоты чрезвычайно мал по сравнению с основной частотой ЯМР. Типичный сдвиг частоты составляет 100 Гц, тогда как основная частота ЯМР составляет порядка 100 МГц. Таким образом, химический сдвиг выражается в частях на миллион (ppm). Чтобы обнаружить такую небольшую разность частот, приложенное магнитное поле внутри объема образца должно быть постоянным. В каждом химическом соединении (метаболит) протоны имеют характерное значение химического сдвига в зависимости от химической среды соответствующей функциональной группы. Амплитуда в спектре (высота пиков) зависит, в свою очередь, от числа этих функциональных групп в каждой молекуле и от концентрации данного метаболита в исследуемом объекте. [17] [18]

В настоящее время наиболее развитыми и наиболее часто используемыми являются два основных метода: фосфорная ( $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектроскопия) и протонная спектроскопия (ПМР-спектроскопия). Метод фосфорной спектроскопии требует длительного пребывания пациента в сильном магнитном

поле и достаточно большого объема исследуемой ткани (50-100 см<sup>3</sup>). Кроме того, типичные высоко полевые МРТ-системы, используемые в клинической практике, редко оснащены опцией <sup>31</sup>P-ЯМР-спектроскопии. Поэтому основным методом, используемым в клинической медицине, является протонная спектроскопия по сравнению с атомом водорода (<sup>1</sup>H), которая является более чувствительной, содержит больше метаболической информации и, кроме того, требует меньше времени, необходимого для получения спектра в магнитном поле 1,5 Т и больше. [19]

Результаты протонной спектроскопии в клинической медицинской визуализации представлены в виде:

спектроскопических данных,

“спектральной кривой” – “моментальный снимок” локального обмена веществ;

таблиц концентраций основных метаболитов;

метаболических карт, отражающих пространственное распределение концентрации определенных метаболитов в соответствии с анатомической структурой исследуемого объекта.

В медицинских целях были разработаны два метода применения метода протонной спектроскопии в зависимости от пространственной локализации и объема источника информации: одновоксельная и мультивоксельная.

Одновоксельная МРС получает спектр от заданного объема или вокселя, мультивоксельная – от каждой точки заданного изображения, всех вокселей, вошедших в поле среза объекта. Преимуществом мультивоксельной спектроскопии является возможность получить спектр не только из патологической зоны, но и сравнить его со спектром рядом расположенных вокселей (например, от неповрежденных участков). Однако данная методика требует значительных затрат времени и аппаратных ресурсов. [20]

На спектре нормального мозгового вещества определяются пики следующих метаболитов:

N-ацетиласпартат: резонирует на 2.0 ppm;

Креатин и фосфокреатин: резонирует на 3.0 ppm;

Холин: резонирует на 3.2 ppm.

N-ацетиласпартат (NAA) – это самый заметный пик в  $^1\text{H}$  спектре, на протонной шкале представлен пиком 2,0 ppm. В действительности этот пик включает разные комбинации макромолекул с NAA: N-ацетил-аспартил-глутамат, гликопротеины, аминокислотные остатки белков и, следовательно, правильнее было бы называть его пиком “N-ацетиловой группы”.

Принято считать, что в тканях NAA выполняет, по крайней мере, две основные функции: является предшественником липидов и участвует во взаимодействиях кофермента А. Кроме того, установлено, что комплекс NAA выполняет протекторные, антитоксические и антиоксидантные функции, а также, возможно, участвует в процессе перекисного окисления липидов. N-ацетиласпартат содержится преимущественно внутри клеток и практически отсутствует во внеклеточном пространстве.

Холин (Cho) синтезируется из пищи в две наиболее важные молекулы – ацетилхолин (ACho) и фосфатидилхолин (PtdCho). Пик холина на 3,2 ppm содержит совокупный вклад протонов триметиламмония ( $\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$ ) в холине, бетаине и карнитине плюс протоны  $\text{H}_5$  миоинозитола и таурина. Связанные в мембране соединения холина могут быть не определяемы при МРС, однако при разрушении клеточных мембран, вызванных заболеваниями, приводящими к заметной локальной целлюлярности и часто к значительным повреждениям клеточных мембран, связанный холин высвобождается и накапливается в межклеточном пространстве. [21]

Пик креатина на 3,03 ppm обусловлен протонами метильной ( $\text{CH}_3$ ) группы креатина и фосфокреатина, лизина и глутатиона. Креатин частично поступает из пищи и синтезируется в печени, почках и поджелудочной железе. Оказалось, что фосфокреатин является основной молекулой поддержания энергозависимых систем в большинстве клеток организма. Креатинфосфат является энергетическим резервом в скелетных мышцах, нейронах, клетках паренхиматозных органов. Обычно предполагают, что общий уровень креатина

стабилен при разных ситуациях, поэтому пик креатина часто используют в качестве референсного при сопоставлении с пиками других метаболитов, т. е. при анализе спектров пики остальных метаболитов (их повышение и снижение) оцениваются относительно Cr. [22]

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В качестве основной группы исследования выступают больные сахарным диабетом 1 типа (54 человек, 27 мужчин и 27 женщин);

В качестве контрольной группы здоровые пациенты (20 человек, 11 мужчин и 9 женщин), без выявленных эндокринных и неврологических нарушений;

В основной и контрольной группах пациенты в возрасте от 21 до 39 лет.

Всем испытуемым проводилось исследование МРТ головного мозга при помощи аппарата Siemens Essenza 1,5T в ЛДЦ МИБС Томск;

Проводилось обследование врачами-неврологами на когнитивные функции, которые оценивались при помощи валидизированных психологических тестов Мока и MMSE.

### **2.1. Монреальская шкала оценки когнитивных функций или Мока-тест**

При наличии у врача времени, например, при обследовании стационарных пациентов, можно использовать более подробную и, соответственно, более чувствительную батарею тестов - Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций или Мока-тест. Данная шкала в настоящее время рекомендуется большинством современных экспертов в области когнитивных нарушений для широкого использования в повседневной клинической практике.

Монреальская шкала оценки когнитивных функций была разработана для быстрой оценки при умеренной когнитивной дисфункции. Она оценивает различные когнитивные сферы: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию. Время для проведения теста составляет примерно 10 мин. Максимально возможное количество баллов - 30, 26 и более считается нормальным.

Мока-тест оценивает различные аспекты когнитивной деятельности: память, «лобные» функции (тест соединения букв и цифр, беглость речи,

обобщения и др.), номинативную функцию речи (называние животных), зрительно-пространственный праксис (кубик, часы). Поэтому методика может применяться для диагностики как сосудистых, так и первичнодегенеративных когнитивных нарушений. Однако чувствительность Мока-теста значительно более высокая по сравнению с остальными тестами, поэтому Монреальская когнитивная шкала пригодна для выявления не только выраженных, но и умеренных когнитивных нарушениях. При этом сама система формализованной оценки Мока-теста не предусматривает градацию по тяжести нарушений в зависимости от набранного балла. В основе оценки тяжести когнитивных нарушений лежит степень функционального ограничения в повседневной жизни, которая определяется в основном при беседе с родственниками. [23]

## **2.2. Методы группировки данных при оценке результатов многовоксельного спектроскопического исследования головного мозга**

Магнитно-резонансная спектроскопия, как дополнительная методика магнитно-резонансной томографии, в последние годы становится все более востребованным и информативным в клинической практике. В связи с усовершенствованием комплектаций новых моделей магнитно-резонансных томографов, возможности метода МРС возрастают, в частности, многовоксельной спектроскопии. При многовоксельной спектроскопии важна не только правильная интерпретация данных, но и рациональная их группировка для точных оценок различных отклонений метаболизма или регионарных различий метаболизма. Существует несколько рекомендаций по группировке данных, полученных при многовоксельном спектроскопическом исследовании. Методы группировки рассмотрены на примере односрезовой многовоксельной спектроскопии головного мозга.

МРС дает прижизненную не инвазивную оценку показателей концентрации ряда соединений в выбранном объеме ткани. Для набора полученных данных очень важен выбор ядра, так как на резонансной частоте данного ядра, которая обычно диктуется аппаратными возможностями

определенного томографа, непосредственно и будет выполняться спектроскопическое исследование. Чаще всего используют  $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}$ . При исследовании центральной нервной системы преимущественно используют протонную ( $^1\text{H}$ ) спектроскопию.

На основании сбора информации метод делится на одновоксельную, то есть один выбранный объем ткани — воксел, и многовоксельную спектроскопию, когда выбранный объем разбит на равные объемные единицы — воксели. Необходимо отметить, что для многовоксельной спектроскопии имеется ряд существенных ограничений: при сходных параметрах, а именно одинаковом методе объем-селекции (TR), отношение сигнала к шуму существенно ниже, чем при одновоксельной спектроскопии, время сбора данных возрастает пропорционально увеличению поля сканирования. Помимо этого, минимальное  $T_E$  обычно ограничивается 35 мс, а для турбо-последовательностей порядка 100 мс и даже больше. С другой стороны, при использовании  $^1\text{H}$ -одновоксельной спектроскопии можно получить данные об относительных концентрациях от 3 и более метаболитов во всем заданном объеме, тогда как применение многовоксельной позволяет многократно увеличить количество получаемых данных, ведь они собираются для каждой единицы выбранного объема. В оцениваемой выборке односрезовой многовоксельной спектроскопии обычно более 50 вокселей. В отличие от одного вокселя, количество информации резко возрастает, в результате чего возникают затруднения в их клинической оценке.

В учебнике Европейского Форума автора Петера Ринка по магнитному резонансу (1993) метко обозначен взгляд клинических специалистов на спектроскопию следующим образом: «Спектроскописты создали море ненадежных данных, в котором утонула возможная полезная информация». В результате, в последние годы все больше стали рассматривать и описывать способы и подходы к оценке спектроскопических данных при многовоксельной спектроскопии.

Ниже приведен материал, написанный на основе исследования метаболизма структурно неизмененного вещества суправентрикулярных пространств головного мозга при рассеянном склерозе с применением протонной спектроскопии, также представлены различные подходы к оценке информации многовоксельной протонной спектроскопии с точки зрения спектроскописта. Продемонстрированы плюсы и минусы этих подходов, и рассматриваются вероятные условия их применения.

#### Независимая повоксельная оценка данных

При оценке каждого вокселя по отдельности затрачивается огромное количество времени на анализ, и на первый взгляд данный метод кажется самой точной, но это совсем не так. Некоторые области, в которых определяются метаболиты (например, воды) смещаются относительно основного метаболита, задающиеся в параметрах системы. Чем дальше находится не основной метаболит по отношению к основному по шкале ppm (ppm – это унифицированная шкала частот для магнитно-резонансной спектроскопии на томографе 1,5 Тл), тем выше выраженность смещения. Таким образом, при оценке миоинозитола (mI) по отношению к N-ацетиласпартату (NAA), соотносятся метаболиты из частично разных анатомических объемов. Критическим данное обстоятельство может выступить в случае оценки мелких структурных изменений. Однако, данный вариант хорошо подходит именно при оценке небольших по объему структур (Рис.2), таких как головка и тело гиппокампа (а иногда и сложных анатомически). Так же является наиболее



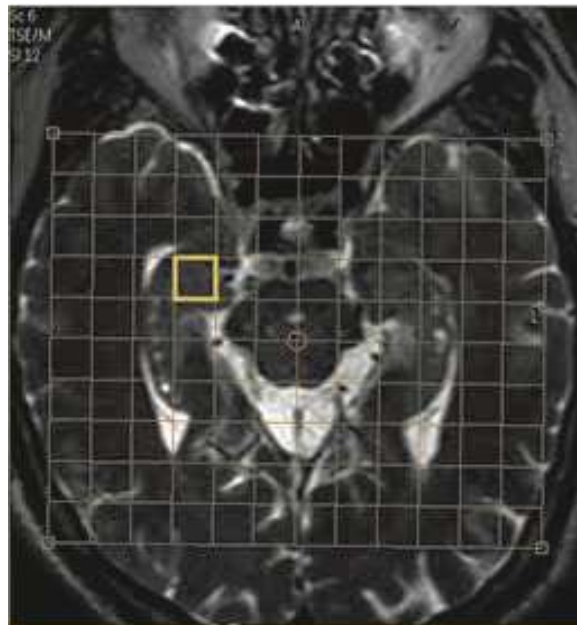
удачным именно при оценке повторяющихся мелких структурных изменений (например, очаги демиелинизации).

Можно отметить, что преимуществом данного метода является возможность оценивать сложные мелкие структуры, а недостатки – это затраты на время при большом количестве оцениваемых вокселей; трудоемкость. Автоматизация возможна, но сильно зависит от поставленной задачи.

#### Усреднение данных

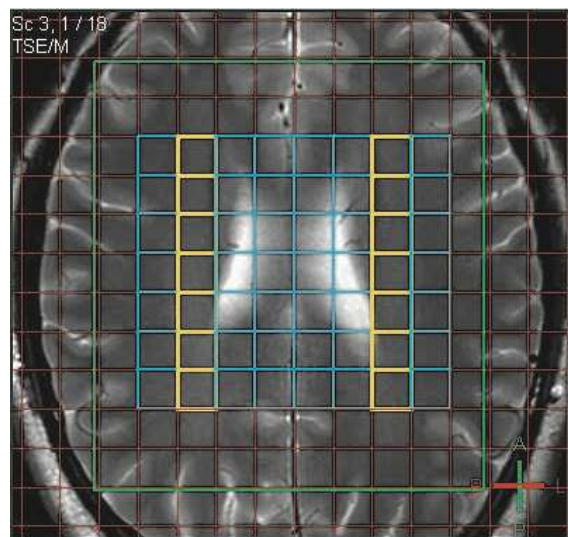
В противоположность независимой повоксельной оценке существует подход анализа спектроскопических

данных, основанный на усреднении данных. Принцип данного подхода прост — все полученные показатели в избираемых вокселях усредняются, оставляя на выходе набор данных как при одновоксельной спектроскопии. Метод считается крайне удобным при сборе обобщенных данных, если необходимо исключить из области интереса часть объема. Например, необходимо оценить состояние белого вещества паравентрикулярных областей (Рис. 3), где при анализе данных исключаются воксели с ликвором боковых желудочков.



*Рис.2—Выбран объем, соответствующий головке правого гиппокампа*

Однако данный подход не дает представления о регионарных метаболических различиях, существующих даже в отсутствие патологии в здоровом мозге. Кроме того, для определения локальных изменений в сравнении с контролем необходима выраженность «передавливающая» статистический порог, т. е. из всех представленных данных этот подход наименее чувствителен для исследования локализованных патологических изменений.



*Рис.3–Линейная группировка, оцениваются данные паравентрикулярного белого вещества*

В итоге, можно выделить недостатки - это низкая чувствительность к локализованным изменениям концентраций метаболитов; отсутствие оценки тканевой и регионарной неоднородности, и преимущества - быстрота обработки; возможность исключения объема из области интереса; малое количество данных для последующей трактовки.

#### Варианты группировки вокселей

##### Линейная группировка

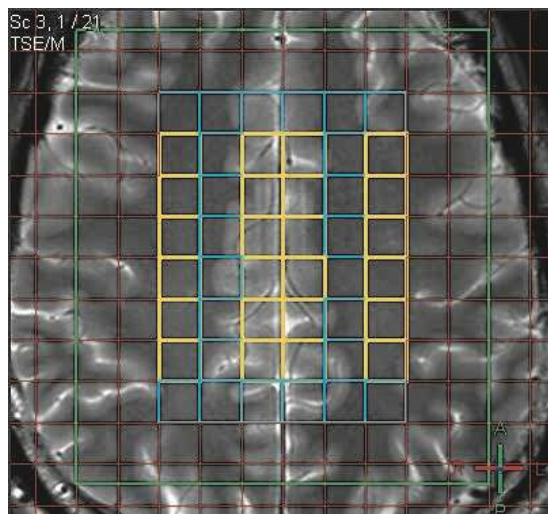
Принцип линейной группировки позволяет сформировать статичные группы данных для комфортного последующего сравнения между полученными группами.

При формировании сетки областей интереса и областей исследования для проведения многовоксельного спектроскопического исследования необходимо обращать внимание на симметричность расположения групп вокселей, планируемых к оценке (Рис.4). На изображении показано, что в планируемые группы вокселей вписывается белое вещество, и, отдельно, серое вещество медиальной коры лобной и теменной долей. Это дает возможность производить сравнение усредненных данных со всей линейки. Вместе с этим привязываются

данные к структурам головного мозга, не только между собой (контралатеральные области), но и сходные группы между испытуемыми.

При таком принципе группировки данных можно разделить значения от тканей с различным метаболизмом (в данном примере — серое вещество медиальной коры и белое вещество головного мозга), однако, все еще невозможно учесть регионарную разницу метаболизма (к примеру, отношение NAA/Cr для белого вещества лобных и теменных долей головного мозга различны).

Итак, выделим недостатки: отсутствие учета регионарной неоднородности, - и преимущества: дифференциация метаболических показателей линейно расположенных структур и тканей. Данный подход целесообразен при сравнении асимметричных изменений серого вещества медиальной коры, белого вещества больших полушарий.



*Рис.4—Линейная группировка со сравнением серого и белого вещества гемисфер головного мозга.*

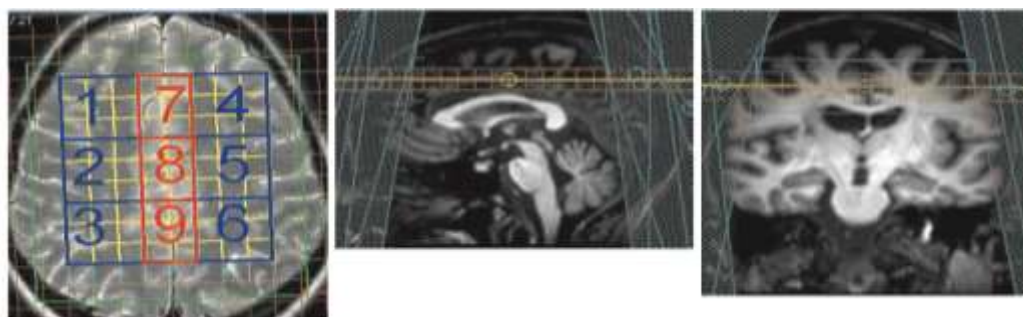
#### Регионарный подход

Группировка вокселей определенным образом и разделение на несколько областей интереса возможны лишь при достаточном размере зоны исследования. Этот шаг, не только упрощает оценку результатов за счет уменьшения количества данных благодаря усреднению значений внутри области, но и позволяет сравнивать области интереса между собой и в ипсилатеральных, и в контралатеральных областях головного мозга.

В данном примере, где исследовали метаболизм структурно неизмененных тканей головного мозга пациентов с рассеянным склерозом, вся область исследования разбивалась на 9 областей интереса, из них 6 включали белое вещество (воксели, включавшие конвекситальную кору, исключались из

обсчета), по 3 области в каждой гемисфере, и 3 области включали медиальную кору суправентрикулярных пространств больших полушарий (Рис.5, слева). Была показана регионарная неоднородность метаболических показателей как у здоровых, так и у пациентов с рассеянным склерозом. Обнаружены различия в основных соотношениях метаболитов не только между белым веществом лобных и теменных долей, но и между средней и задней третей лобной доли одного полушария мозга. В результате, отдельно для каждой области интереса проводилась сравнительная оценка изменений соотношений метаболитов.

Регионарный метод группировки позволяет сравнивать результаты внутри одного исследования в любых направлениях, что позволяет производить оценку изменений с учетом различий метаболизма разных отделов головного мозга, при этом усредняя значения внутри зон интереса.



*Рис.5—Разделение области исследования на 9 зон интереса.*

Итак, выделим недостатки: необходимость ручной выборки вокселей внутри каждой зоны; в сравнении с другими принципами группировки, большое количество данных, - преимущества: возможность оценки метаболических изменений отдельно для каждой зоны интереса.

Ниже приведена сравнительная таблица 2.1. принципов группировки данных при оценке результатов многовоксельного <sup>1</sup>H-MRS-исследования головного мозга. [24]

### **2.3. Автоматическая сегментация изображений.**

Магнитно-резонансная томография является одним из наиболее современных методов нейровизуализации, который позволяет получать трехмерные изображения с высокой межтканевой контрастностью. Для повышения эффективности диагностики и максимально результативного использования метода МРТ возникает необходимость более полного извлечения информации и проведения сложных компьютеризированных количественных измерений различных структур головного мозга. Основным методом для количественной оценки структур головного мозга является сегментация — классификация тканей, в частности серого вещества, белого вещества и спинномозговой жидкости, с целью их количественного анализа.

Задача автоматической сегментации изображений МРТ головного мозга осложняется такими факторами, как неравномерность освещенности изображений, артефакты интерполяции при построении объемного изображения по последовательности плоских срезов, одинаковые значения интенсивности у различных анатомических структур. Поэтому задача становится практически неразрешимой при отсутствии априорной анатомической информации. Подобная информация может быть представлена в виде набора правил, сформулированных экспертами. Но наиболее эффективным подходом оказалось сопоставление с атласом. Атлас в данном случае представляет собой набор из двух трехмерных изображений мозга, одно из которых является изображением МРТ (как шаблон), а второе хранит в каждом вокселе значение метки соответствующей анатомической структуры (как разметка). При наличии атласа задача сегментации сводится к задаче сопоставления изображения МРТ из атласа и входного изображения, которое необходимо разметить. К изображению из атласа применяется преобразование, которое делает его максимально похожим на входное изображение. Обычно сопоставление производится в два этапа. На первом этапе применяется линейное преобразование (аффинное или жесткое), которое является глобальным и позволяет быстро компенсировать основные

различия в местоположении и масштабе. Затем применяется локальное преобразование для более точного сопоставления анатомических структур. После полного сопоставления можно перенести преобразованную таким же образом разметку из атласа на входное изображение для получения его сегментации на анатомические структуры.

Использование более одного атласа повышает точность автоматической анатомической разметки. В этом случае несколько атласов регистрируются с входным изображением, и производится слияние их разметок для получения разметки входного изображения. Большинство существующих алгоритмов используют схему взвешенного голосования, где каждый атлас вносит свой вклад в принятие решения о присвоении каждой точке входного изображения той или иной метки пропорционально своему весу. Вес атласа определяется схожестью с входным изображением. Наиболее успешными из этих алгоритмов на практике оказались те, которые вычисляют веса не для изображения целиком, а в каждой точке по отдельности, в зависимости от локальной схожести атласа и входного изображения. Общей проблемой данной группы алгоритмов является то, что они не учитывают тот факт, что ошибки, привносимые разными атласами, могут коррелировать. Если в голосовании участвуют несколько атласов, предлагающих некорректную метку в одной и той же точке, точность алгоритма падает.

До настоящего времени большинство методов количественного анализа объемных характеристик МРТ изображений являются мануальными или полуавтоматическими. Эти методы требуют больших временных затрат, зависят от субъективного фактора и характеризуются низкой воспроизводимостью. В связи с этим крайне актуальным является внедрение в клиническую практику методов, основанных на автоматической сегментации, алгоритм которой должен соответствовать следующим требованиям: точность, возможность измерения объемов максимального количества мозговых структур, воспроизводимость.

В настоящее время разработаны и продолжают совершенствоваться различные варианты программного обеспечения для автоматической

сегментации структур головного мозга, которые различаются алгоритмами классификации, обработки ошибок и контроля результатов. При широком разнообразии программного обеспечения получаемые результаты не всегда точны и зачастую противоречивы. Для программных продуктов характерна ориентированность на узкие задачи, сложность настройки для применения в повседневной практике и недостаточность документации. В связи с этим для полноценного морфометрического анализа структур головного мозга необходимо использовать последовательный ряд подобранных и настроенных для выполнения определенных задач, специализированных приложений. Использование полученных таким образом результатов морфометрии для дальнейшего, в том числе, динамического анализа требует формирования общего отчета, который включал бы в себя все данные, полученные в результате постпроцессинговой обработки.

### **FreeSurfer**

FreeSurfer – программа, представляющая собой набор инструментов для автоматизированной реконструкции и анализа поверхностных и внутренних структур головного мозга, который позволяет сегментировать белое вещество, кортикальное и субкортикальное серое вещество, вычислять такие параметры, как толщина и глубина извилин, выполнять меж субъектный анализ путем проекции индивидуальных изображений коры на сферическую поверхность стандартного размера. FreeSurfer также способен разделять кортикальное вещество на анатомические регионы и вычислять статистические данные о толщине, площади и объеме для каждого региона. В дополнение к алгоритмам реконструкции поверхности, программа включает сложный автоматизированный алгоритм сегментации внутренних анатомических структур на основе объединения информации от интенсивности изображения, вероятностного расположения структур с использованием атласа и локальных пространственных соотношений между подкорковыми структурами.[25] Процесс удаления мозговых структур программой FreeSurfer выполняется в



процессе работы общего скрипта recon-all, что занимает существенное время (в среднем более 25-30 часов для набора данных одного исследования).

### Алгоритм работы скрипта recon-all

Recon-all это пакетная программа, работающая в более 30 шагов. Одна обработка занимает порядка 30 часов.

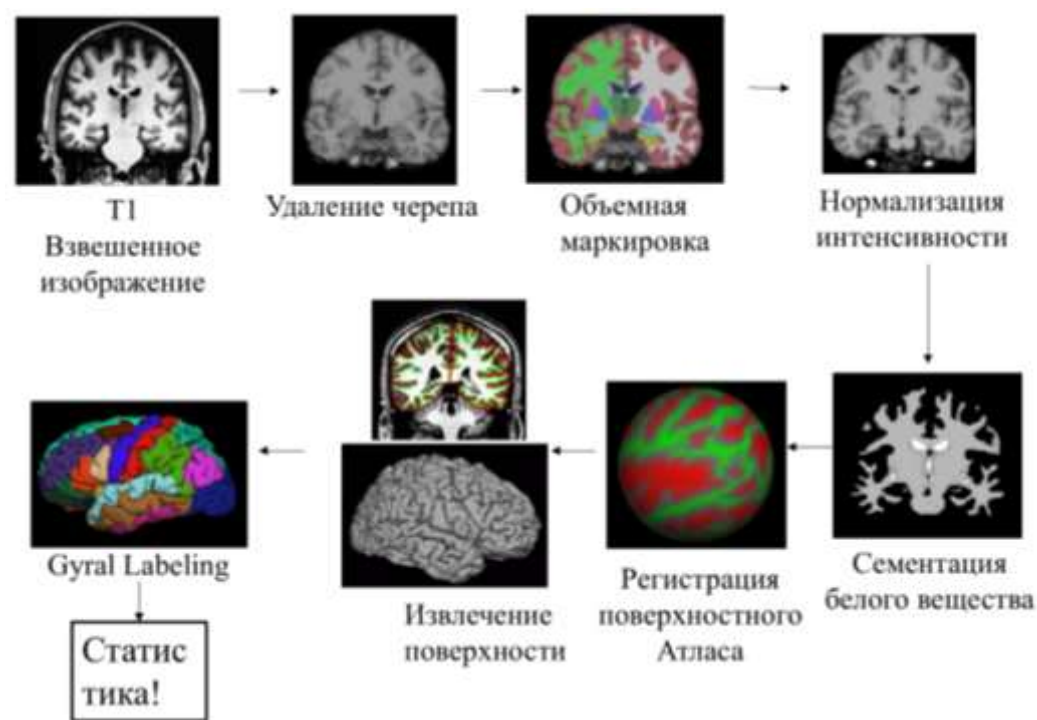


Рис.6– Схема потока обработки

Этапы автоматической сегментации изображений Free surfer[26] :

Этап регистрации входящих данных.

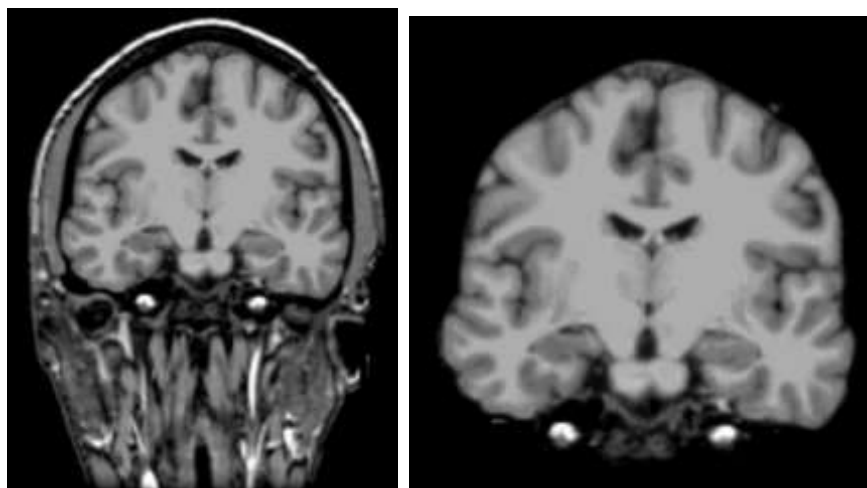
Коррекция соответствия форматов данных, при несоответствии необходима конвертация.

Преобразование Talairach, которое необходимо для передачи всех координат.



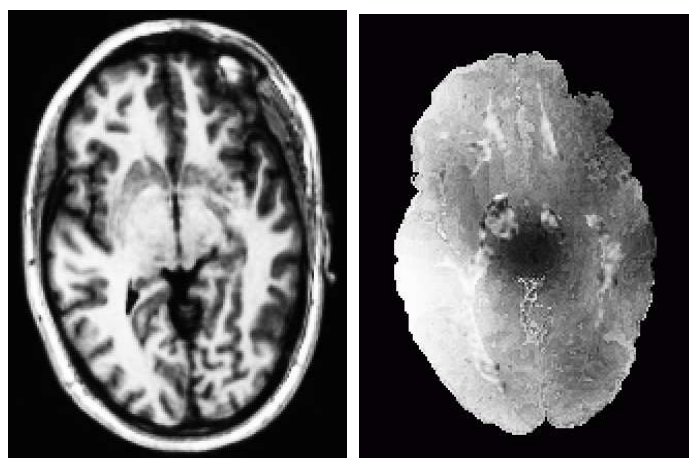
Нормализация интенсивности изображения (Рис. 7).

Удаление черепа (Рис. 8). Удаляет все внемозговые структуры: череп, глаза, шея, субстанции.

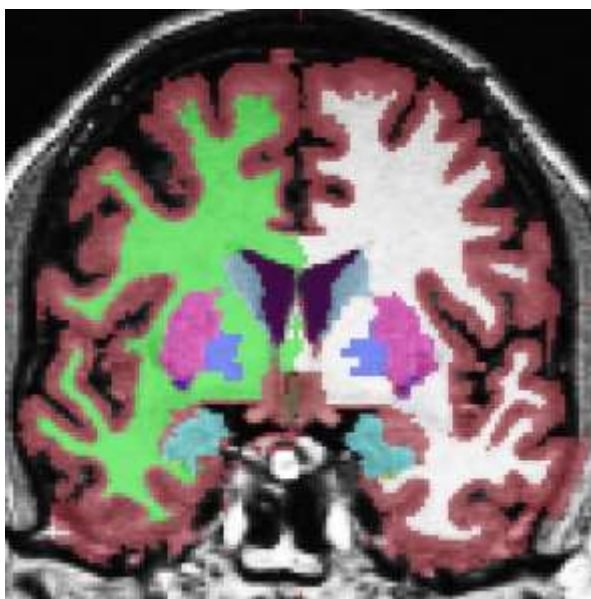


*Рис.8–Удаление черепа*

Автоматическая маркировка объема (Рис.9). Используется для заполнения подкорковых структур и для создания подкорковой массы. Нормализация интенсивности, полученного изображения.

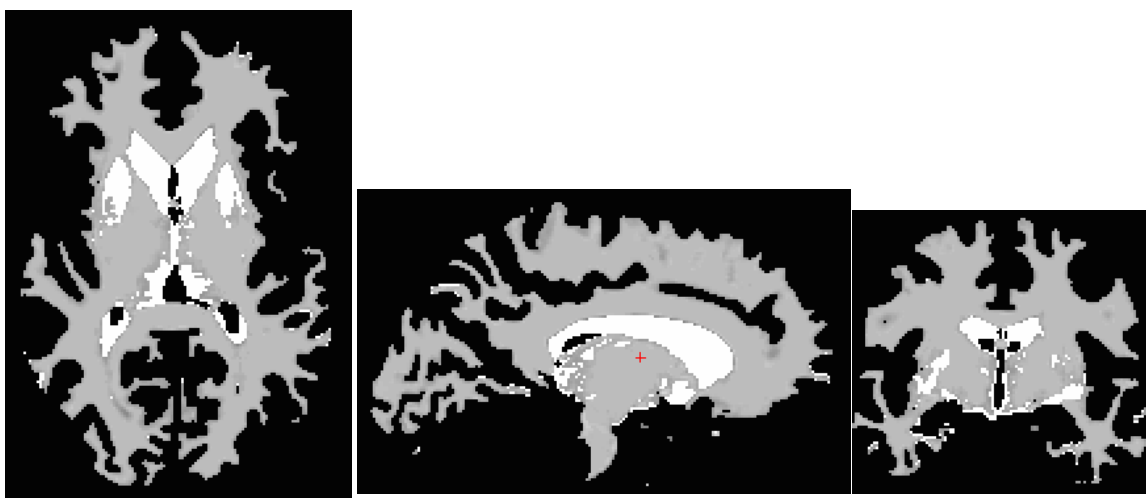


*Рис. 7– Нормализация интенсивности*



*Рис. 9–Автоматическая маркировка объема*

Этап сегментации.

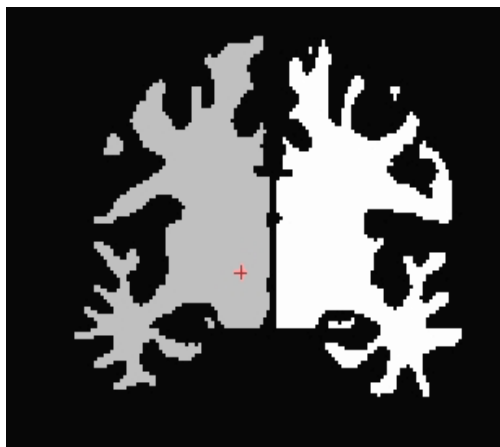


*Рис.10– Сегментация белого вещества*

Сегментация белого вещества (Рис.10). Отделяет белое вещество от всего остального.

Заполнение и вырезание (Рис.11–Подкорковая масса).

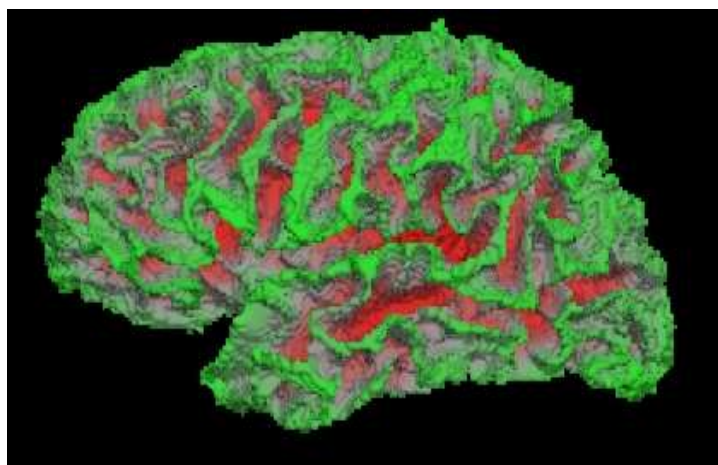
Заполняет любые отверстия, удаляет ствол мозга, разделяет на полусферы.



*Рис. 11– Полусферы*

Выделение поверхности (Рис.12).

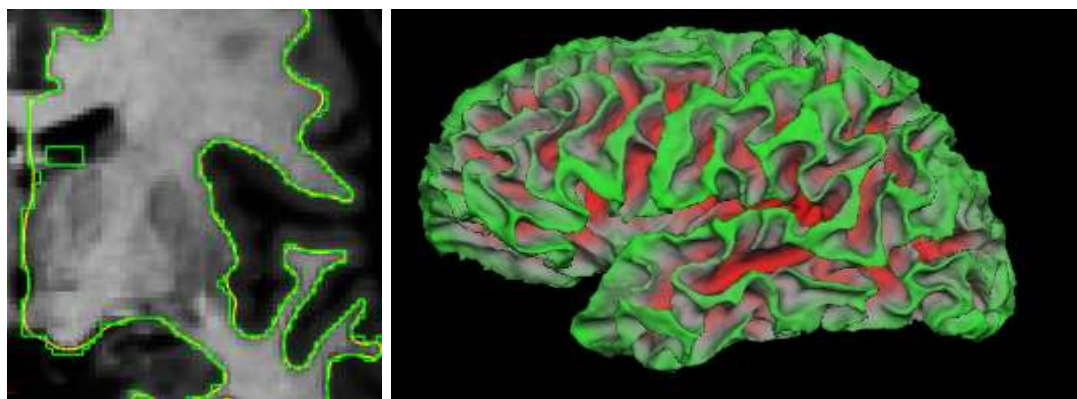
Разделенные полушария соотносятся со сегментированным белым веществом. Изображение получается грубым и зубчатым



*Рис. 12– Выделение поверхности*

Поверхность белого вещества (Рис 13).

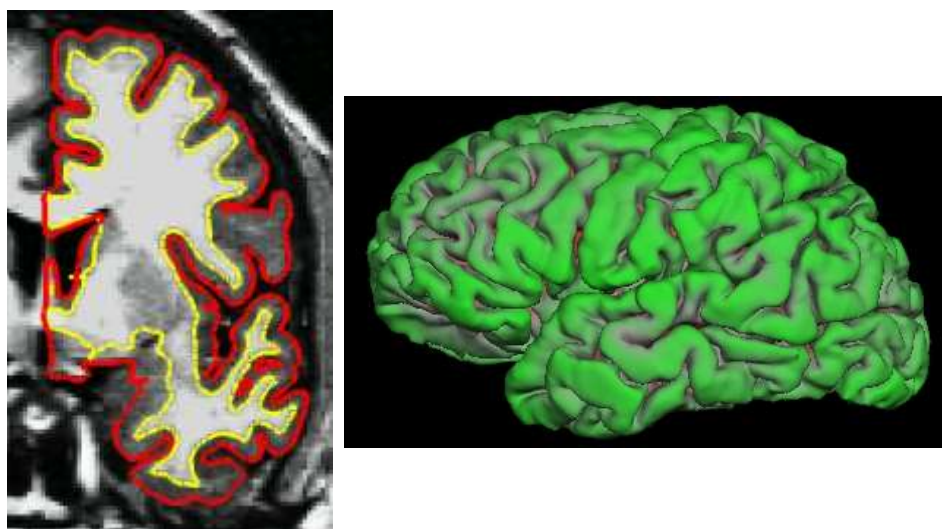
Сдвигается исходная поверхность, следуя за градиентом интенсивности согласно T1 взвешенному изображению. Затем сглаживание полученной границы.



*Рис. 13– Сглаживание поверхности белого вещества*

Поверхность мягкой мозговой оболочки (Рис.14).

Поверхность мягкой мозговой оболочки «вырастает» из поверхности белого вещества. Возможны ошибки, которые можно устранить, указав контрольные точки границ белого вещества.



*Рис.14– Поверхность мягкой мозговой оболочки*

Корковая толщина (Рис.15).

Серое вещество. Рассчитываются расстояния между границей белого вещества и границей мягкой мозговой оболочки. Одно значение для каждой вершины.

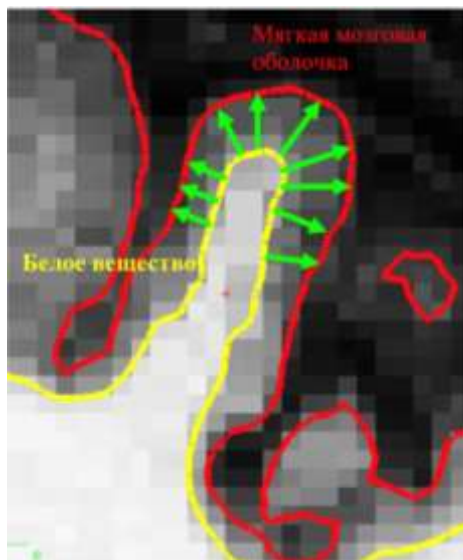


Рис.15– Кортикальная толщина

Кривизна радиальная.

Формируются окружности, касательные к поверхности в каждой вершине. Мера кривизны =  $1/\text{радиус}$  полученной окружности.

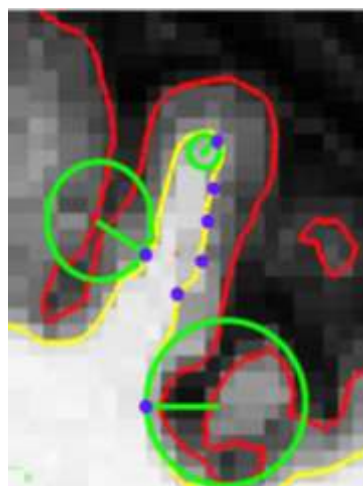


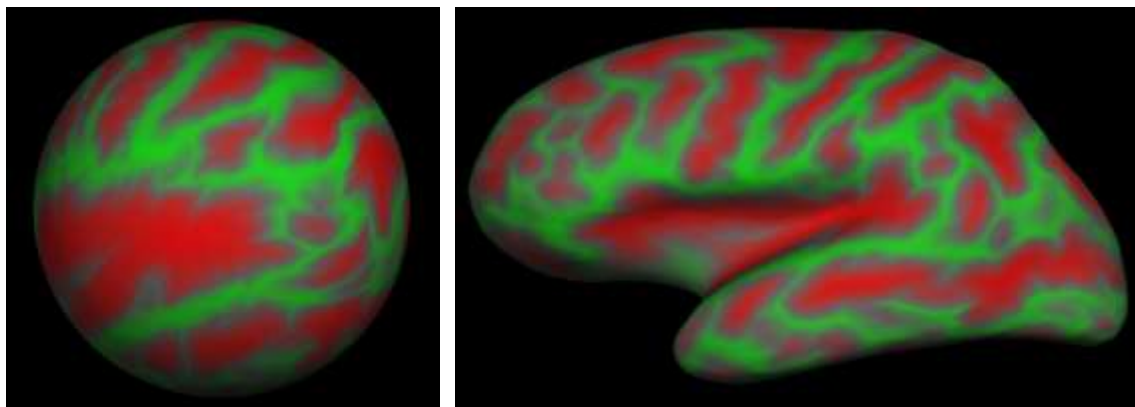
Рис.16– Радиальная кривизна

Сферическая регистрация

«Раздувание» (Рис.17).



Механизм «раздувания» пытается минимизировать метрические искажения так, что расстояния и области сохраняются (т.е. поверхности не растягиваются). В принципе, как надувать бумажный пакет, а не воздушный шар.



*Рис. 17–Раздувание*

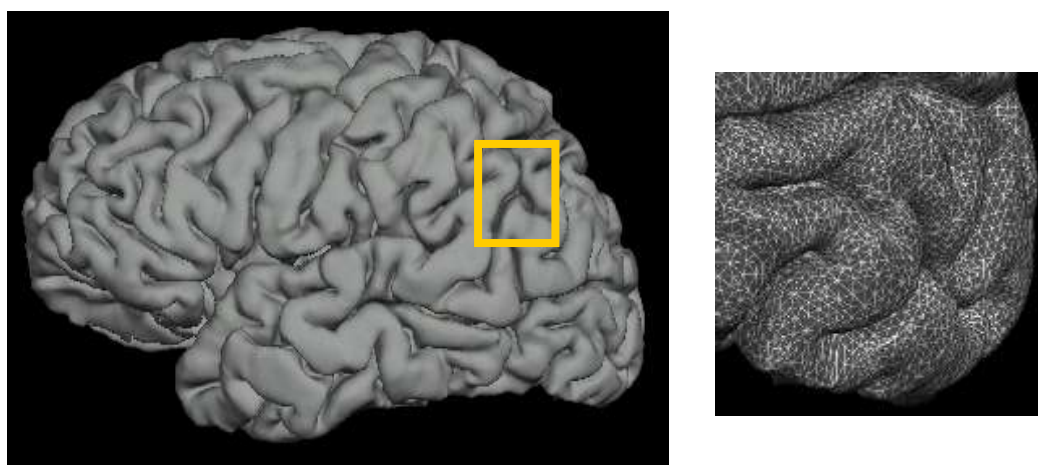
Создается модель всей поверхности.

Поверхность создается путем покрытия наполненной полусферы треугольниками, тем самым создается сетка, как конечный элемент.

Вершины - это пересечения треугольников;

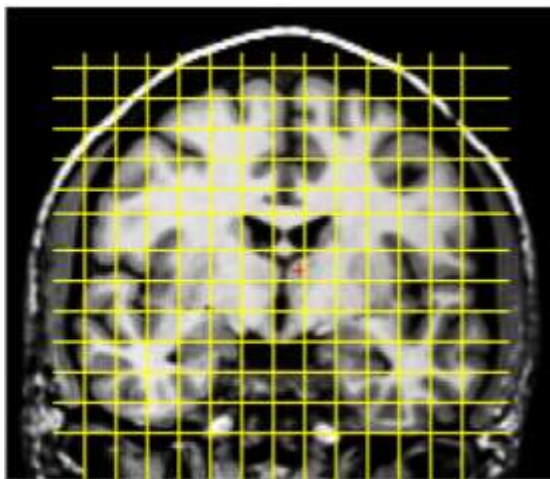
Каждая вершина имеет индекс;

Расстояние между вершинами  $\sim 1$  мм.



*Рис. 18 – Модель всей поверхности*

Воксел - это пересечение линий сетки (Рис.19).



*Рис. 19 – Воксельная сетка*

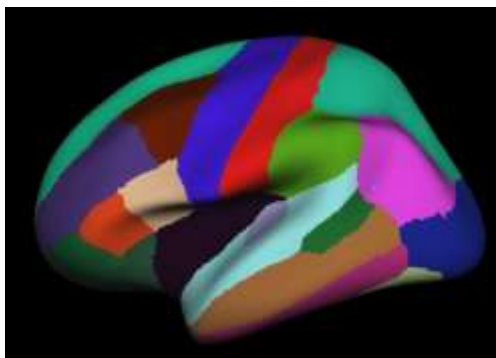
Деление коры больших полушарий.

Сферический атлас, основанный на ручной маркировке (Рис.20).



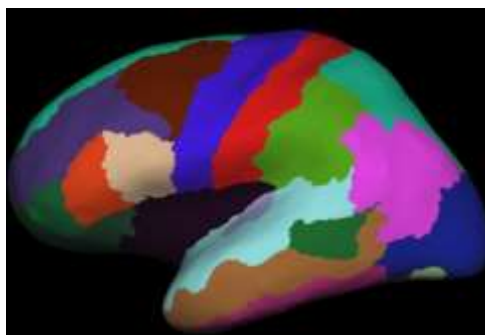
*Рис.20 – Ручная маркировка*

Точная настройка под полученную модель поверхности (Рис.21).



*Рис.21 – Точная настройка*

Соответствие с индивидуальной анатомической структурой (Рис.22).



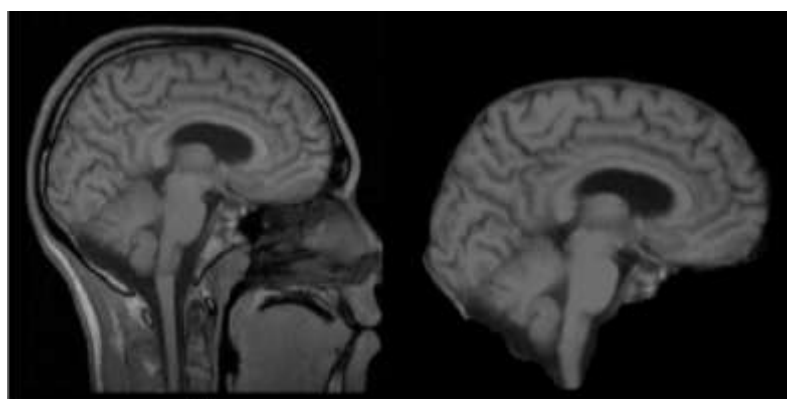
*Рис. 22 – Индивидуальная  
настройка*

### **Автоматическая сегментация МРТ изображений FreeSurfer**

Проведена автоматическая сегментация МРТ изображений больных сахарным диабетом 1 типа и контрольной группы, в результате которой были получены изображения и количественные данные по объемам серого, белого вещества больших полушарий головного мозга в миллилитрах.

Ниже приведен пример обработки МРТ изображений одного из пациентов:

Выделение и удаление внемозговых структур (Рис. 23).



*Рис.23 – Выделение и удаление внемозговых структур*

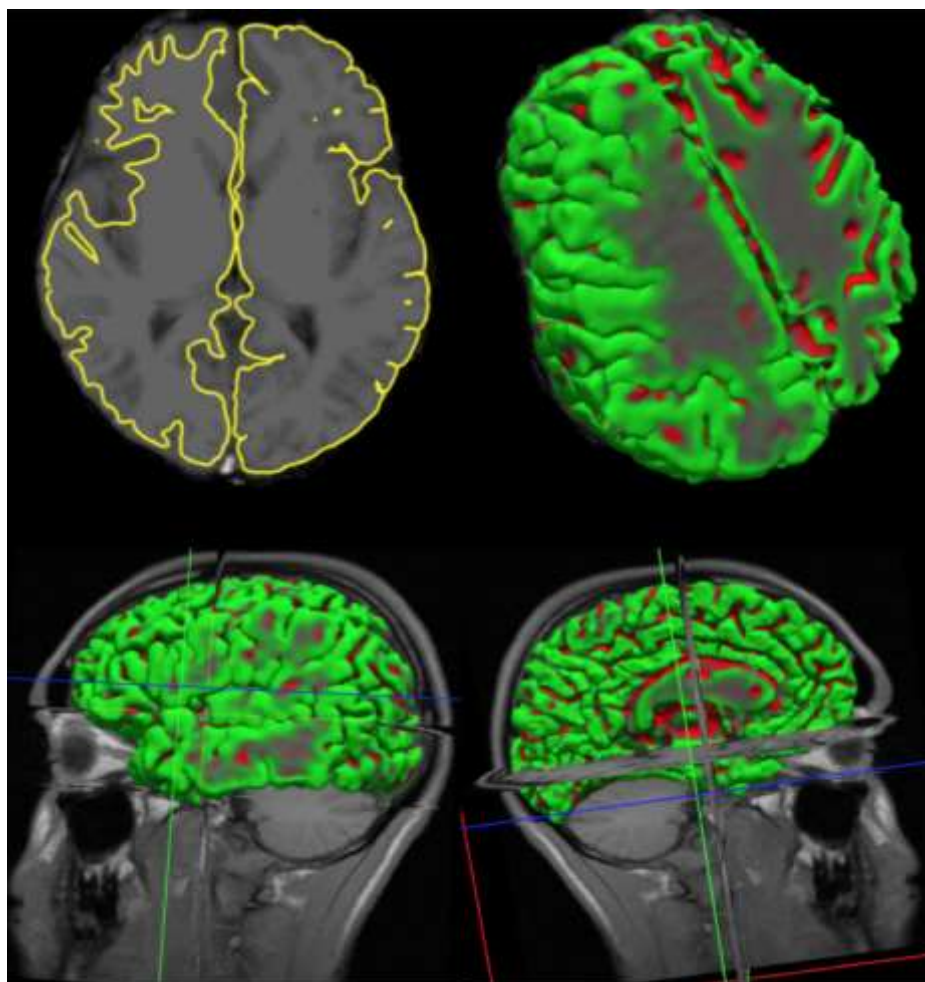
Сегментация белого вещества головного мозга (Рис.24). Определение границ поверхности белого вещества и расчёт объема.





*Рис.24 – Сегментация белого вещества головного мозга в срезе и в объемном представлении*

Определение границ мягкой мозговой оболочки в правой и левой полушариях (Рис.25).



*Рис.25 – Граница мягкой мозговой оболочки левого полушария головного мозга в срезе и в объемном представлении*

Сегментация серого вещества головного мозга (Рис.26). Определение границ серого и белого вещества, расчёт объема серого вещества.



*Рис. 26 – Сегментация серого вещества головного мозга в срезе и в объемном представлении*

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### 3.1. Нейропсихологическое тестирование

Две группы пациентов, больные сахарным диабетом 1 типа (54 человека) и контрольная группа (20 человек) в возрасте от 21 до 39 лет проходили нейропсихологические тестирования Мока и MMSE. Результаты тестирования показывают, что 88% группы людей больных сахарным диабетом имеют когнитивные нарушения по тесту Мока.

На диаграмме можно увидеть распределение общей оценки Мока среди группы больных.

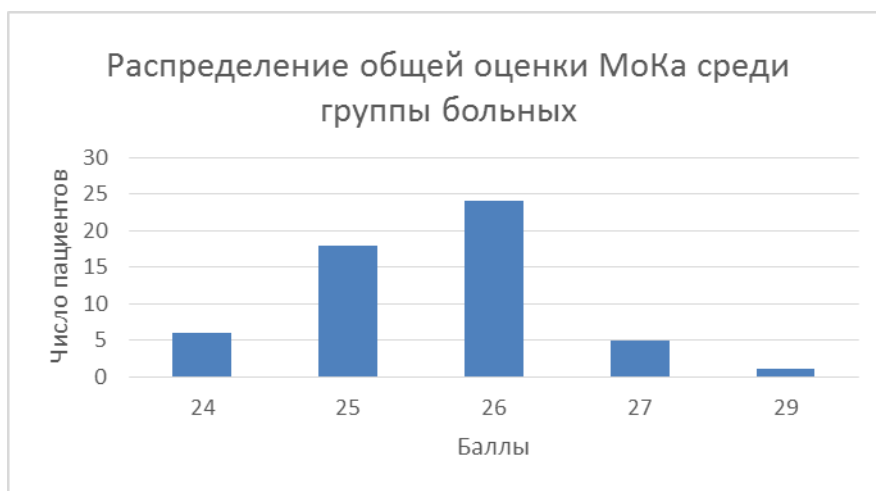


Рис.28 – Распределение общей оценки Мока теста среди группы больных

Проанализировав ответы на каждый пункт теста Мока можно увидеть, что результаты оценки были низкими по пунктам, которые требуют внимания (20 % правильно ответивших), исполнительных функций (рисование часов - 57% правильно ответивших) и памяти (отсроченное воспроизведение - 57% правильно ответивших).



Рис.29 – Доля пациентов, правильно ответивших на каждый пункт шкалы Мока теста

Проанализировав данные MMSE теста можно сделать вывод что 87 % группы людей больных сахарным диабетом страдают преддементными когнитивными нарушениями.

### 3.2.Обработка данных, полученных методом МРС

Методом линейной группировки были отобраны данные метаболитов Cho (холин), Cr (креатин), CrP (фосфокреатин), NAA (N-ацетиласпартат), локализующиеся в белом веществе медиальной коры, в сером веществе слева и справа в латеральных областях, как изображено на рис 30.

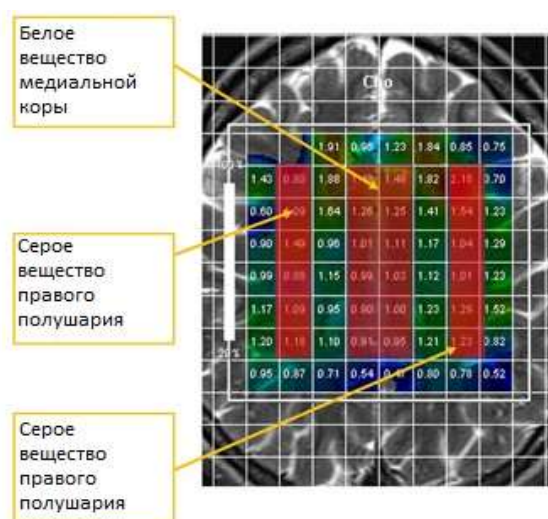


Рис.30 –Метод линейной группировки

С помощью регионарного подхода были отобраны данные метаболитов Cho (холин), Cr (креатин), CrP (фосфокреатин), NAA (N-ацетиласпартат), локализующихся в области гиппокампа слева и справа, как показано на рисунке 31.

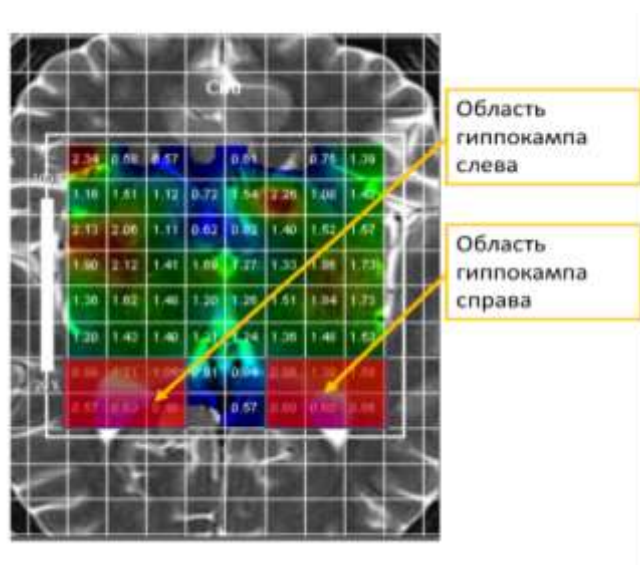


Рис.31–Регионарный подход

Усреднив данные по концентрации в каждой области для каждого метаболита (Cho, NAA, Cr, CrP), было получено 20 показателей, названия которых приведены ниже в таблице 2:

*Таблица 2 – Обозначения усредненных значений метаболитов по группам*

Метаболит	Область гиппокампа слева	Область гиппокампа справа	Область серого вещества слева	Белое вещество медиальной коры	Область серого вещества справа
Cho (холин)	ChoHypLeft	ChoHypRight	ChoGray Left	ChoWhite Center	ChoGray Right
Cr (креатин)	CrHypLeft	CrHypRight	CrGray Left	CrWhite Center	CrGray Right
CrP (фосфокреатин)	CrPHypLeft	CrPHyp Right	CrPGray Left	CrPWhite Center	CrPGray Right
NAA (N-ацетиласпартат)	NAAHypLeft	NAAHyp Right	NAAGray Left	NAAWhite Center	NAAGray Right

Проведена статистическая обработка данных в программе SPSS Statistics на основании непараметрического критерия для двух независимых выборок U-критерия Манна-Уитни .

U-критерий Манна-Уитни – непараметрический статистический критерий, используемый для сравнения двух независимых выборок по уровню какого-либо признака, измеренного количественно. Метод основан на определении того, достаточно ли мала зона перекрещивающихся значений между двумя вариационными рядами (ранжированным рядом значений параметра в первой выборке и таким же во второй выборке). Чем меньше значение критерия, тем вероятнее, что различия между значениями параметра в выборках достоверны.

Полученное значение U-критерия сравниваем по таблице для избранного уровня статистической значимости ( $p=0.05$ ) с критическим значением U при заданной численности сопоставляемых выборок:

Если полученное значение  $U$  меньше табличного или равно ему, то признается статистическая значимость различий между уровнями признака в рассматриваемых выборках (принимается альтернативная гипотеза). Достоверность различий тем выше, чем меньше значение  $U$ .

Если же полученное значение  $U$  больше табличного, принимается нулевая гипотеза. [27]

*Таблица 3 – «Химический сдвиг» ррт метаболитов, сгруппированных линейно на коре*

Показатель	Больные сахарным диабетом (n=54)	Контрольная группа (n=20)	Сравнение (p)
ChoGrayLeft	1,05[1,19;1,36]	1,13[1,32;1,47]	0,247546666
ChoWhiteCenter	0,95[1,07;1,22]	0,91[1,04;1,09]	0,724103904
ChoGrayRight	1[1,14;1,3]	0,98[1,19;1,37]	0,518859137
CrGrayLeft	1,12[1,36;1,62]	1,22[1,4;1,62]	0,840827924
CrWhiteCenter	1,01[1,2;1,32]	1,15[1,23;1,32]	0,394203449
CrGrayRight	1,03[1,24;1,42]	1,34[1,4;1,46]	0,003352694
CrPGrayLeft	0,98[1,49;1,93]	1,15[1,35;1,39]	0,592266198
CrPWhiteCenter	1,07[1,58;1,96]	0,97[1,34;1,61]	0,201239284
CrPGrayRight	1,21[1,44;1,84]	1,63[1,81;2,46]	0,031210745
NAAGrayLeft	2,28[2,48;2,69]	2,26[2,43;2,55]	0,751648366
NAAWhiteCenter	1,89[2,12;2,28]	1,66[1,89;1,94]	0,000477175
NAAGrayRight	2,2[2,39;2,56]	2,4[2,5;2,8]	0,042083916
ChoGrayLeft/NAA	0,42[0,47;0,55]	0,46[0,51;0,59]	0,228203862
ChoWhiteCenter/NAA	0,45[0,51;0,56]	0,48[0,55;0,65]	0,052955164
ChoGrayRight/NAA	0,39[0,49;0,56]	0,39[0,44;0,51]	0,407854144
ChoGrayLeft/Cr	0,71[0,86;1,04]	0,69[0,88;1,15]	0,696910393
ChoWhiteCenter/Cr	0,75[0,95;1,06]	0,69[0,87;0,97]	0,421782655
ChoGrayRight/Cr	0,79[0,94;1,08]	0,7[0,83;0,95]	0,10034573
ChoGrayLeft/CrP	0,57[0,78;1,16]	0,78[0,93;1,14]	0,192789192
ChoWhiteCenter/CrP	0,47[0,68;1,08]	0,74[0,81;0,99]	0,180607372



ChoGrayRight/CrP	0,6[0,76;1,02]	0,44[0,58;0,83]	0,095412859
CrGrayLeft/CrP	0,67[0,95;1,32]	1,01[1,18;1,22]	0,400993912
CrWhiteCenter/CrP	0,57[0,77;1,14]	0,81[0,94;1,22]	0,097853209
CrGrayRight/CrP	0,64[0,82;1,06]	0,59[0,74;0,87]	0,526783376
CrGrayLeft/NAA	0,46[0,56;0,65]	0,51[0,57;0,64]	0,788870625
CrWhiteCenter/NAA	0,51[0,57;0,65]	0,62[0,65;0,71]	0,003224017
CrGrayRight/NAA	0,45[0,5;0,62]	0,5[0,54;0,6]	0,086123604

Примечание: р - достоверность различий со значениями контрольной группы;

При сравнении больных сахарным диабетом 1 типа (54 человек) и контрольной группы (20 человек) по метаболитам Cho (холин), Cr (креатин), CrP (фосфокреатин), NAA (N-ацетиласпартат) и отношениям Cho/NAA, Cho/Cr, Cho/CrP, Cr/CrP, CrP/NAA сгруппированных линейно на коре, были обнаружены статистически значимые различия:

- показатель Cr в области серого вещества справа у больных 1,03[1,24;1,42] меньше, чем у здоровых 1,34[1,4;1,46];
- показатель CrP в области серого вещества справа у больных 1,21[1,44;1,84] меньше, чем у здоровых 1,63[1,81;2,46];
- показатель NAA в области серого вещества справа у больных 2,2[2,39;2,56] меньше, чем у здоровых 2,4[2,5;2,8];
- показатель NAA в области белого вещества медиальной коры у больных 1,89[2,12;2,28] больше, чем у здоровых 1,66[1,89;1,94];
- соотношение метаболитов ChoWhiteCenter/NAA у больных 0,45[0,51;0,56] меньше, чем у здоровых 0,48[0,55;0,65];
- соотношение метаболитов CrWhiteCenter/CrP у больных 0,57[0,77;1,14] меньше, чем у здоровых 0,81[0,94;1,22];
- соотношение метаболитов CrWhiteCenter/NAA у больных 0,51[0,57;0,65] меньше, чем у здоровых 0,62[0,65;0,71];

на основании непараметрического критерия для двух независимых выборок U-критерия Манна-Уитни ( $p < 0,05$ ).



*Таблица 4 – «Химический сдвиг» пррт метаболитов, сгруппированных  
регионарно в гиппокампе*

Показатель	Больные сахарным диабетом (n=54)	Контрольная группа (n=20)	Сравнение (p)
ChoHypLeft	0,85[1;1,07]	0,88[0,93;0,98]	0,318240758
ChoHypRight	0,97[1,07;1,13]	0,99[1,12;1,38]	0,056010069
CrHypLeft	0,78[0,91;1,08]	0,75[0,87;1,06]	0,705935823
CrHypRight	0,8[0,88;0,98]	0,88[0,94;1,02]	0,172813001
CrPHypLeft	1,21[1,41;1,66]	0,99[1,29;1,4]	0,007968266
CrPHypRight	1,52[2,1;2,55]	1,16[1,35;1,74]	0,000780937
NAAHypLeft	1,5[1,75;2,04]	1,26[1,46;1,72]	0,028459737
NAAHypRight	1,6[1,87;2,04]	1,69[1,81;2,06]	0,893491348
ChoHypLeft/NAA	0,47[0,55;0,64]	0,57[0,65;0,73]	0,054465639
ChoHypRight/NAA	0,51[0,57;0,66]	0,51[0,66;0,76]	0,062566916
ChoHypLeft/Cr	0,9[1,04;1,24]	0,9[1,05;1,18]	0,95147189
ChoHypRight/Cr	1,06[1,17;1,36]	1,04[1,21;1,53]	0,232940653
ChoHypLeft/CrP	0,55[0,68;0,8]	0,65[0,84;0,92]	0,020744292
ChoHypRight/CrP	0,42[0,52;0,7]	0,74[0,82;0,99]	2,53818E-05
CrHypLeft/CrP	0,49[0,66;0,75]	0,62[0,81;0,93]	0,038529752
CrHypRight/CrP	0,35[0,42;0,61]	0,54[0,65;0,81]	0,000273367
CrHypLeft/NAA	0,43[0,5;0,63]	0,48[0,58;0,72]	0,150931142
CrHypRight/NAA	0,42[0,49;0,56]	0,46[0,52;0,57]	0,435989615

Примечание: p - достоверность различий со значениями контрольной группы;

При сравнении больных сахарным диабетом 1 типа (54 человек) и контрольной группы (20 человек) по метаболитам Cho (холин), Cr (креатин), CrP (фосфоркреатин), NAA (N-ацетиласпартат) и отношениям Cho/NAA, Cho/Cr, Cho/CrP, Cr/CrP, CrP/NAA сгруппированных регионарно в гиппокампе, были обнаружены статистически значимые различия:

- показатель Cr в области гиппокампа справа у больных 0,97[1,07;1,13] меньше, чем у здоровых 0,99[1,12;1,38];

- показатель CrP в области гиппокампа справа у больных 1,52[2,1;2,55] больше, чем у здоровых 1,16[1,35;1,74];
- показатель CrP в области гиппокампа слева у больных 1,52[2,1;2,55] больше, чем у здоровых 0,99[1,29;1,4];
- показатель NAA в области гиппокампа слева у больных 1,5[1,75;2,04] больше, чем у здоровых 1,26[1,46;1,72];
- соотношение метаболитов ChoHypLeft/CrP у больных 0,55[0,68;0,8] меньше, чем у здоровых 0,65[0,84;0,92];
- соотношение метаболитов CrHypLeft/CrP у больных 0,49[0,66;0,75] меньше, чем у здоровых 0,62[0,81;0,93];
- соотношение метаболитов CrHypRight/CrP у больных 0,35[0,42;0,61] меньше, чем у здоровых 0,54[0,65;0,81];

на основании непараметрического критерия для двух независимых выборок U-критерия Манна-Уитни ( $p < 0,05$ ).

В области гиппокампа, был рассмотрен и метод повоксельной оценки. Ниже на рисунке изображена нумерация вокселей. Согласно нумерации каждый метаболит в каждом вокселе обозначен индексом: Cho1- Cho12, Cr1- Cr 12.

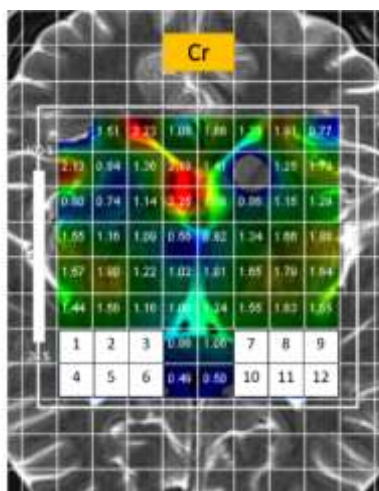


Рис.32–Нумерация вокселей в области гиппокампа в методе повоксельной оценки

Таблица 5 – «Химический сдвиг» ppm фосфокреатина в выделенных 12-ти вокселях

Показатель	Больные сахарным диабетом (n=54)	Контрольная группа (n=20)	Сравнение (p)
CrP1	1,03[1,18;1,46]	0,91[1,51;1,56]	0,110579869
CrP2	0,93[1,48;1,7]	1,02[1,6;2,18]	0,172536211
CrP3	0,94[1,18;1,56]	0,61[0,61;0,64]	1,34683E-09
CrP4	0,82[0,84;0,94]	1,23[1,26;1,35]	2,05684E-08
CrP5	1,56[1,94;2,52]	1,14[1,2;1,28]	1,31351E-05
CrP6	1,56[1,81;1,9]	1,14[1,14;1,14]	3,28711E-08
CrP7	1,41[2,03;2,13]	1,08[1,75;1,97]	0,184218965
CrP8	1,04[1,86;2,47]	1,36[1,65;2,01]	0,487754536
CrP9	1,51[2,02;2,81]	0,96[1,38;1,81]	0,0014233
CrP10	1,54[1,89;2,29]	1,19[1,35;1,6]	0,001188558
CrP11	1,22[1,98;2,64]	1,14[1,35;1,73]	0,043077193
CrP12	2,17[2,48;3,02]	1,19[1,25;1,32]	2,57079E-07

Примечание: p - достоверность различий со значениями контрольной группы;

При сравнении по метаболиту CrP (фосфокреатин) больных сахарным диабетом 1 типа (54 человек) и контрольной группы (20 человек), выделенных с повоксельной оценкой, по таблице видно, что обнаружены статистически значимые различия:

- показатель CrP3 у больных 0,94[1,18;1,56] больше, чем у здоровых 0,61[0,61;0,64];
- показатель CrP4 у больных 0,82[0,84;0,94] меньше, чем у здоровых 1,23[1,26;1,35];
- показатель CrP5 у больных 1,56[1,94;2,52] больше, чем у здоровых 1,14[1,2;1,28];
- показатель CrP6 у больных 1,56[1,81;1,9] больше, чем у здоровых 1,14[1,14;1,14];

- показатель CrP9 у больных 1,51[2,02;2,81] больше, чем у здоровых 0,96[1,38;1,81];
- показатель CrP10 у больных 1,54[1,89;2,29] больше, чем у здоровых 1,19[1,35;1,6];
- показатель CrP11 у больных 1,22[1,98;2,64] больше, чем у здоровых 1,14[1,35;1,73];
- показатель CrP12 у больных 2,17[2,48;3,02] больше, чем у здоровых 1,19[1,25;1,32];

на основании непараметрического критерия для двух независимых выборок U-критерия Манна-Уитни ( $p < 0,05$ ). По остальным значениям вокселей статистически значимых различий не обнаружено ( $p > 0,05$ ).

Для наглядности полученных результатов, полученных методом повоксельной оценки, на рисунке 33 выделены красным цветом воксели у метаболитов CrP (фосфокреатин), в которых обнаружены статистически значимые различия на основании непараметрического критерия для двух независимых выборок U-критерия Манна-Уитни ( $p < 0,05$ ).

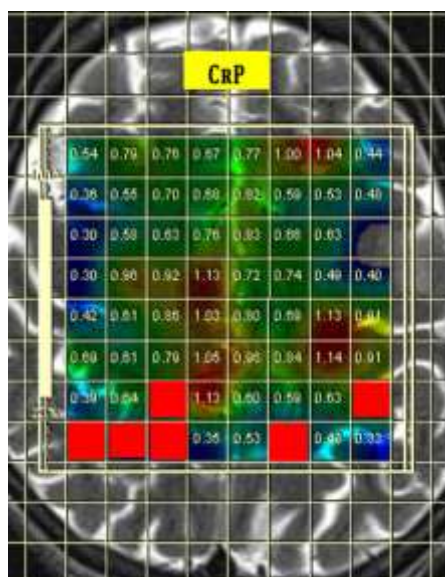


Рис.33 – Фосфокреатин. Cr3, Cr4, Cr5, Cr6, Cr9, Cr10 (воксели отмечены красным цветом)

Таблица 6 – «Химический сдвиг» ppm креатина в выделенных 12-ти вокселях

Показатель	Больные сахарным диабетом (n=54)	Контрольная группа (n=20)	Сравнение (p)
Cr1	0,88[1,12;1,35]	0,95[1,2;1,56]	0,678988347
Cr2	0,97[1,13;1,3]	0,9[1,2;1,34]	0,898304974
Cr3	0,76[0,99;1,1]	0,89[1,04;1,32]	0,268009658
Cr4	0,54[0,8;0,96]	0,66[0,69;0,76]	0,104102193
Cr5	0,65[0,74;0,82]	0,62[0,64;0,66]	0,001032071
Cr6	0,57[0,64;0,71]	0,6[0,68;0,81]	0,196878246
Cr7	0,85[1,02;1,17]	0,74[0,99;1,24]	0,626346696
Cr8	0,98[1,14;1,34]	1,06[1,32;1,6]	0,036297469
Cr9	0,96[1,07;1,27]	1,24[1,35;1,59]	0,001284309
Cr10	0,62[0,66;0,7]	0,52[0,56;0,56]	1,04624E-07
Cr11	0,64[0,69;0,73]	0,61[0,68;0,8]	0,817079061
Cr12	0,66[0,75;0,83]	0,7[0,78;0,85]	0,225780569

Примечание: p - достоверность различий со значениями контрольной группы;

При сравнении по метаболиту Cr (креатин) больных сахарным диабетом 1 типа (54 человек) и контрольной группы (20 человек), выделенных с повоксельной оценкой, по таблице видно, что обнаружены статистически значимые различия:

- показатель Cr5 у больных 0,65[0,74;0,82] больше, чем у здоровых 0,62[0,64;0,66];
- показатель Cr8 у больных 0,98[1,14;1,34] меньше, чем у здоровых 1,06[1,32;1,6];
- показатель Cr9 у больных 0,96[1,07;1,27] меньше, чем у здоровых 1,24[1,35;1,59];
- показатель Cr10 у больных 0,62[0,66;0,7] больше, чем у здоровых 0,52[0,56;0,56];

на основании непараметрического критерия для двух независимых выборок U-критерия Манна-Уитни ( $p < 0,05$ ). По остальным значениям вокселей статистически значимых различий не обнаружено ( $p > 0,05$ ).

Для наглядности полученных результатов, полученных методом повоксельной оценки, на рисунке 34 выделены красным цветом воксели у метаболитов Cr (креатин), в которых обнаружены статистически значимые различия на основании непараметрического критерия для двух независимых выборок U-критерия Манна-Уитни ( $p < 0,05$ ).

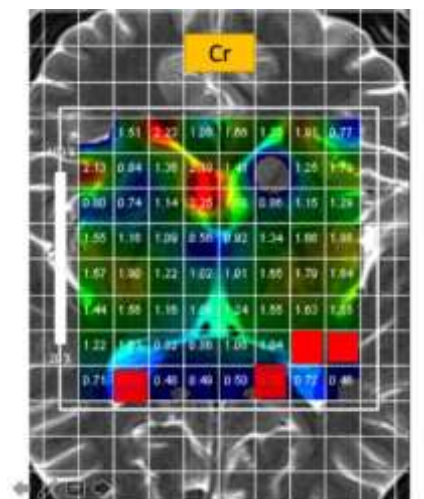


Рис.34 – Креатин. Cr5, Cr8, Cr9, Cr10(воксели отмечены красным цветом)

### Обсуждение результатов

Ввиду полученных результатов было необходимым проконсультироваться со специалистами в данной области: врачами-неврологами и врачами-эндокринологами. Учитывая мнение специалистов и изученную литературу по данному вопросу, можно сделать вывод, что основные различия у больных сахарным диабетом 1 типа и у контрольной группы были обнаружены по метаболитам фосфокреатина. Эти метаболиты по своей функции являются маркерами энергетического обмена и следствием этого могут быть различия по концентрации фосфокреатина у больных сахарным диабетом, у которых основой самой болезни и выступает нарушение углеводного обмена. Так же было обнаружено, что в гиппокампе концентрация фосфокреатина у больных сахарным диабетом больше, чем у здоровых. Так как гиппокамп является одной из древних структур нервной системы, можно предположить, что функциональные изменения и затрагивают его в первую очередь, что

подтверждается данными, полученными врачами-неврологами (у пациентов наблюдалось ухудшение памяти и внимания).

### 3.3. Статистическая обработка объемов серого, белого вещества и гиппокампа в программе SPSS Statistics.

Так как есть данные, что мозг мужчин имеет массу в среднем на 100—150 граммов больше и соотношение серого и белого вещества различны у мужчин и женщин, было необходимым разделение групп на мужчин и женщин.

При сравнении больных сахарным диабетом 1 типа и контрольной группы по объемам белого, серого вещества выявлены статистически значимые различия.

*Таблица 7 – Объемы серого, белого вещества и гиппокампа в миллилитрах, сегментированных в FreeSurfer*

Показатель	Больные		Здоровые		Р	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж
Объем серого вещества больших полушарий (мл.)	511[542;555]	502[512;522]	547[560;575]	515[531;542]	0,022	0,011
Объем белого вещества(мл.)	623[628;631]	628[637;648]	656[673;684]	664[677;689]	0,0002	0,0001
Объем гиппокампа слева (мл.)	3,03[3,2;3,28]	2,81[2,94;3,07]	3,08[3,26;3,46]	3[3,03;3,13]	0,205	0,127
Объем гиппокампа справа (мл.)	3,08[3,15;3,23]	2,84[2,94;3,09]	3,12[3,21;3,25]	2,84[2,92;2,98]	0,747	0,517

Примечание: р - достоверность различий со значениями контрольной группы;

1) Объем серого вещества больших полушарий головного мозга у больных сахарным диабетом у мужчин 511[542;555] и женщин 502[512;522] статистически значимо меньше, чем у контрольной группы у мужчин 547[560;575] и женщин 515[531;542] соответственно, на основании непараметрического критерия для двух независимых выборок (U-критерия Манна-Уитни,  $p < 0.05$ ).

2) Объем белого вещества больших полушарий головного мозга у больных сахарным диабетом у мужчин 623[628;631] и женщин 628[637;648] статистически значимо больше, чем у контрольной группы у мужчин 656[673;684] и женщин 664[677;689] соответственно, на основании непараметрического критерия для двух независимых выборок (U-критерия Манна-Уитни,  $p < 0.05$ ).

При сравнении больных сахарным диабетом 1 типа мужчин и женщин, и контрольной группы мужчин и женщин по объему гиппокампа не выявлены статистически значимых различий (таблица 3.8), на основании непараметрического критерия для двух независимых выборок (U-критерия Манна-Уитни,  $p > 0.05$ ).

### **Обсуждение результатов**

Статистически обработав данные, полученные с автоматической сегментации МРТ изображений больных сахарным диабетом 1 типа и контрольной группы, было выявлено, что объем серого вещества у больных меньше, чем у здоровых. Можно предположить об атрофии коры головного мозга у больных сахарным диабетом 1 типа.

Автоматическая сегментация позволила утверждать об изменениях в головном мозге на анатомическом уровне.

Так как уже существуют данные о том, что у больных сахарным диабетом 1 типа наблюдается уменьшение серого вещества головного мозга, удалось подтвердить это уже иным способом. Автоматическая сегментация FreeSurfer позволила провести анализ быстрее и точнее, чем ручной метод.



### 3.4. Дискриминантный анализ.

Так же в работе был проведен дискриминантный анализ данных с помощью SPSS Statistic и создание прогностической модели (дискриминантной функции) для принадлежности к группе. С помощью дискриминантного анализа на основании некоторых признаков (независимых переменных) индивидуум может быть причислен к одной из двух (или к одной из нескольких) заданных заранее групп. В данной работе к независимым переменным, от результатов которых зависит попадание человека в ту или иную группу, будут относиться метаболиты:

- ChoHypLeft (холин в области гиппокампа слева);
- ChoHypRight (холин в области гиппокампа справа);
- CrHypLeft (креатин в области гиппокампа слева);
- CrHypRight (креатин в области гиппокампа справа);
- CrPHypLeft (фосфокреатин в области гиппокампа слева);
- CrPHypRight (фосфокреатин в области гиппокампа справа);
- NAAHypLeft (N-ацетиласпартат в области гиппокампа слева);
- NAAHypRight (N-ацетиласпартат в области гиппокампа справа).

К номинальной (группирующей) переменной будут относиться результаты теста Мока (если человек набрал меньше 27 баллов, то он относится к группе больных, если больше 27, то к группе здоровых).

В результате была получена линейная функция прогностической модели с вероятностью 83% принадлежности к группе:

$$D=2,012+1,811*ChoHypLeft-0,332*ChoHypRight+1,143*CrHypLeft-6,107*CrHypRight-3,466 * CrPHypLeft + 1,390 * CrPHypRight + 0,958 * NAAHypLeft + 0,759*NAAHypRight.$$

## **ГЛАВА 4. ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ**

### **Оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения научных исследований с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения**

#### **4.1. Потенциальные потребители результатов исследования**

Данное исследование проведено для выявления различий показателей структуры и метаболизма головного мозга по данным МРТ и МРС больных сахарным диабетом и контрольной группы (здоровых людей). Результаты, полученные в ходе исследования, могут быть применены врачами-эндокринологами для построения прогнозно-статистической модели для поддержки принятия решения. Работа может быть применена в дальнейшем в медицинских исследовательских центрах, в поликлиниках и других медицинских учреждениях.

Цель экономической части заключается в подтверждении описанных в выпускной квалификационной работе технических решений, обосновывающих экономическую необходимость и целесообразность выполнения научно-технического исследования.

Целевым рынком принято называть сегменты рынка, который будет являться основным потребителем разработки в будущем, а сегментом рынка называют часть рынка или группу потребителей, выделенную по особым общим признакам.

Во-первых, в качестве общей области применения для выделения выбираем медицинскую сферу, так как для проведения данного исследования была необходима медицинская аппаратура и данные пациентов.

Во-вторых, результаты этого исследования предназначены для возможности построения прогнозно-статистической модели для поддержки принятия решения врача, то есть, будут использоваться в различных

медицинских учреждениях, что и будет являться более узкой областью выделения: больницы, медицинские исследовательские центры и поликлиники.

И, наконец, в-третьих, исследование направлено на пациентов, страдающих сахарным диабетом первого и второго типов, а, следовательно, его применение будет сконцентрировано в эндокринологических отделениях медицинских учреждений разного плана.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что основной сегмент рынка представлен исследовательскими центрами медицинского характера, на которые и ориентирована данная разработка, а также учреждения, которые оказывают медицинские услуги, такие как поликлиники больницы.

#### 4.2 Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения

*Таблица 8 - Оценочная карта для сравнения конкурентных технических решений*

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы			Конкурентоспособность		
		Б <sub>ф</sub>	Б <sub>к1</sub>	Б <sub>к2</sub>	К <sub>ф</sub>	К <sub>к1</sub>	К <sub>к2</sub>
1	2	3	4	5	6	7	8
Технические критерии оценки ресурсоэффективности							
1.Простота получения результатов	0,1	5	1	3	0,3	0,2	0,5
2. Выявление когнитивных расстройств на ранних стадиях	0,2	2	3	5	1	0,2	1
3.Точность результатов	0,1	2	4	5	0,3	0,1	0,5
Экономические критерии оценки эффективности							
1.Цена	0,05	5	2	4	0,25	0,25	0,25

2.Востребованность на рынке	0,1	5	3	5	0,3	0,3	0,5
3.Конкурентно-способность	0,25	5	3	5	1	0,5	1
Итого	1	24	16	29	3,15	2	3,75

Где сокращения: Бф- нейропсихологическое обследование; Бк1 – выявление ликворологических биомаркеров; Бк2- магнитно-резонансная спектроскопия.

Анализ конкурентных технических решений определили по формуле:

$$K = \sum V_i \cdot B_i, \quad (1.1)$$

где K – конкурентоспособность научной разработки или конкурента;

$V_i$ – вес показателя (в долях единицы);

$B_i$ – балл  $i$ -го показателя.

Итогом данного анализа является то, что метод магнитно-резонансной спектроскопии, предложенный в дипломе эффективнее, чем методы конкурентов.

#### **4.3. SWOT – анализ**

SWOT-анализ (англ. swot analysis) — это один из самых эффективных инструментов в стратегическом менеджменте, заключающийся в анализе внешних и внутренних факторов компании, оценке конкурентоспособности и рисков товара в отрасли.

Таблица 9 – Матрица SWOT

	<p><b>Сильные стороны научно-исследовательского проекта:</b></p> <p>С1. Востребованность исследования;</p> <p>С2. Актуальность проведения исследования;</p> <p>С3. Квалифицированный персонал;</p> <p>С4. Наличие бюджетного финансирования;</p> <p>С5. Возможность проведения исследования без дополнительного оборудования, закрепляющегося на теле человека;</p>	<p><b>Слабые стороны научно-исследовательского проекта:</b></p> <p>Сл1. Отсутствие прототипа научной разработки;</p> <p>Сл2. Отсутствие у потенциальных потребителей квалифицированных кадров по работе с научной разработкой;</p> <p>Сл3. Относительная точность полученных результатов;</p> <p>Сл4. Сложность в получении необходимых данных;</p> <p>Сл5. Временнзатратно Слб. Ограничения в проведении данного исследования для некоторых групп лиц.</p>
<p><b>Возможности:</b></p> <p>В1. Широкое распространение методов;</p> <p>В2. Внедрение в различные исследования заболевания в качестве дополнения;</p> <p>В3. Появление дополнительного спроса;</p> <p>В4. Увеличение числа обученного персонала;</p> <p>В5. Сокращение затраченного времени на</p>		

проведение исследования.		
<b>Угрозы:</b>  У1. Появление более совершенного конкурентного метода диагностики;  У2. Некоторый вред здоровью;  У3. Отсутствие достаточного финансирования.		

Вторым этапом SWOT-анализа является выявление соответствия внешним условиям окружающей среды слабых и сильных сторон научно-исследовательского проекта. Результаты этого сравнения должны помочь в выявлении степени необходимости проведения стратегических изменений.

*Таблица 10 – Интерактивная матрица проекта*

Сильные стороны проекта						
Возможности проекта		C1	C2	C3	C4	C5
	B1	+	+	-	+	0
	B2	+	+	+	+	-
	B3	+	+	-	-	-
	B4	+	+	+	+	-
	B5	0	0	+	-	+

Анализ интерактивных таблиц представляется в форме записи сильно коррелирующих сильных сторон и возможностей:

B1B2C2C4

B1B2B3B4C1C2

B2B4C1C2C3C4

Таблица 11 – Интерактивная матрица проекта

Слабые стороны проекта							
Возможности проекта		Сл1	Сл2	Сл3	Сл4	Сл5	Сл6
	B1	-	-	-	-	-	-
	B2	-	-	-	-	0	+
	B3	+	-	-	-	-	-
	B4	-	-	-	-	0	-
	B5	-	-	-	-	-	-

Запись сильно коррелирующих слабых сторон и возможностей:

- 1) B1B2Сл1Сл2Сл3Сл4
- 2) B1B4Сл5

Таблица 12 – Интерактивная матрица проекта

Сильные стороны проекта						
Угроза проекта		C1	C2	C3	C4	C5
	У1	+	+	-	-	0
	У2	-	-	-	-	-
	У3	-	-	-	0	-

Запись сильно коррелирующих слабых сторон и возможностей:

- 1) У1У2У3C1C2
- 2) У2У3C1C2C3
- 3) У2C1C2C3C4C5C6

Таблица 13 – Интерактивная матрица проекта

Слабые стороны проекта							
Угроза проекта		Сл1	Сл2	Сл3	Сл4	Сл5	Сл6
	У1	0	0	-	-	+	+
	У2	-	-	-	-	-	+
	У3	-	-	-	-	-	-

Запись сильно коррелирующих слабых сторон и возможностей:

У1У2Сл1Сл2

У2У3Сл1Сл2Сл3Сл4Сл5

У3Сл1Сл2Сл3Сл4Сл5Сл6

Проанализировав составленные интерактивные матрицы, по полученным результатам составляем итоговую матрицу SWOT-анализа.

*Таблица 14 – SWOT-анализ*

	<b>Сильные стороны научно-исследовательского проекта:</b>	<b>Слабые стороны научно-исследовательского проекта:</b>
	<p>С1. Востребованность исследования;</p> <p>С2. Актуальность проведения исследования;</p> <p>С3. Квалифицированный персонал;</p> <p>С4. Наличие бюджетного финансирования;</p> <p>С5. Возможность проведения исследования без дополнительного оборудования, закрепляющегося на теле человека;</p>	<p>Сл1. Отсутствие прототипа научной разработки;</p> <p>Сл2. Отсутствие у потенциальных потребителей квалифицированных кадров по работе с научной разработкой;</p> <p>Сл3. Относительная точность полученных результатов;</p> <p>Сл4. Сложность в получении необходимых данных;</p> <p>Сл5. Вреязатратно Слб. Ограничения в проведении данного исследования для некоторых групп лиц.</p>



<p><b>Возможности:</b></p> <p>В1. Широкое распространение методов; В2. Внедрение в различные исследования заболевания в качестве дополнения;</p> <p>В3. Появление дополнительного спроса;</p> <p>В4. Увеличение числа обученного персонала;</p> <p>В5. Сокращение затраченного времени на проведение исследования.</p>	<p>Данное исследование актуально и востребовано, поэтому возможно его широкое распространение и внедрение в другие исследования. В связи с этим также возможно увеличение числа обученного персонала, что повлечёт за собой сокращение времени, которое будет тратиться на проведение данного исследования.</p>	<p>Так как прототипов данного исследования нет, есть вероятность, что распространение методов будет проходить с очень низкой скоростью, как и внедрение данного метода в другие исследования. Это же является причиной появления дополнительного спроса.</p>
<p><b>Угрозы:</b></p> <p>У1. Появление более совершенного конкурентного метода диагностики;</p> <p>У2. Некоторый вред здоровью;</p> <p>У3. Отсутствие достаточного финансирования.</p>	<p>Подобные исследования достаточно актуальны и востребованы, а это значит, что есть вероятность появления более совершенного конкурентного метода диагностики, и, как следствие, есть вероятность недостатка финансирования.</p>	<p>Отсутствие прототипов данной работы может повлечь за собой снижение финансирования, а это значит, что среди квалифицированных кадров увеличение также не будет наблюдаться. Некоторый вред здоровью сказывается на ограничениях для проведения данного исследования для некоторых групп лиц.</p>

По результатам проведённого SWOT-анализа можно сделать выводы о том, что необходимо развивать и усовершенствовать методы выполненного научно-технического исследования. Сильные стороны, такие как востребованность исследования и увеличение квалифицированного персонала, помогут развить возможности продвижения исследования на выделенном

сегменте рынка, а также уменьшить количество слабых сторон и угроз, оказывающих влияние на способность данной работы к конкурированию.

#### 4.4. Определение трудоемкости выполнения работ

$$t_{ожі} = \frac{3t_{\min i} + 2t_{\max i}}{5}, \quad (1.2)$$

где  $t_{ожі}$  – ожидаемая трудоемкость выполнения  $i$ -ой работы чел.-дн.;

$t_{\min i}$  – минимально возможная трудоемкость выполнения заданной  $i$ -ой работы (оптимистическая оценка: в предположении наиболее благоприятного стечения обстоятельств), чел.-дн.;

$t_{\max i}$  – максимально возможная трудоемкость выполнения заданной  $i$ -ой работы (пессимистическая оценка: в предположении наиболее неблагоприятного стечения обстоятельств), чел.-дн.

Исходя из ожидаемой трудоемкости работ, определяется продолжительность каждой работы в рабочих днях  $T_{pi}$ , учитывающая параллельность выполнения работ несколькими исполнителями. Такое вычисление необходимо для обоснованного расчета заработной платы, так как удельный вес зарплаты в общей сметной стоимости научных исследований составляет около 65 %.

$$T_{pi} = \frac{t_{ожі}}{ч_i}, \quad (1.3)$$

где  $T_{pi}$  – продолжительность одной работы, раб. дн.;

$t_{ожі}$  – ожидаемая трудоемкость выполнения одной работы, чел.-дн.;

$ч_i$  – численность исполнителей, выполняющих одновременно одну и ту же работу на данном этапе, чел.

#### 4.5. Разработка графика проведения научного исследования

**Диаграмма Ганта**– горизонтальный ленточный график, на котором работы по теме представляются протяженными во времени отрезками, характеризующимися датами начала и окончания выполнения данных работ.

Для отображения этапов проектирования используется график сетевой, либо линейный. Для удобства построения графика необходимо каждый этап перевести в календарные дни. Рассчитывается по следующей формуле:

$$T_{ki} = T_{pi} \cdot k_{\text{кал}} \quad (1.4)$$

где

$T_{ki}$  – продолжительность одной работы в календарных днях.

$k_{\text{кал}}$  – коэффициент календарности.

Коэффициент календарности рассчитывается по следующей формуле:

$$k_{\text{кал}} = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{пр}}}$$

(1.5)

где

$T_{\text{кал}}$  – количество календарных дней году (365).

$T_{\text{вых}}$  – количество выходных дней в году (104).

$T_{\text{пр}}$  – количество праздничных дней в году (14).

$$k_{\text{кал}} = \frac{365}{365 - 104 - 14} = 1.48$$


Полученные данные, которые были рассчитаны вышеуказанными формулами, заносятся в таблицу.

Используя таблицу можно построить календарный план-график выполнения работ.

Таблица 15 - Временные показатели проведения научного исследования

Название работы	Трудоемкость работ									Исполнители	Длительность работ в рабочих днях $T_{pi}$			Длительность работ в календарных днях $T_{ki}$		
	$t_{min}$ , чел-дни			$t_{max}$ , чел-дни			$t_{oji}$ , чел-дни									
	Исп.1	Исп.2	Исп.3	Исп.1	Исп.2	Исп.3	Исп.1	Исп.2	Исп.3		Исп.1	Исп.2	Исп.3	Исп.1	Исп.2	Исп.3
Составление и утверждение темы проекта	1	1	1	3	3	3	1,8	1,8	1,8	Руководитель	2	2	2	3	3	3
Анализ актуальности темы	1	1	1	3	3	3	1,8	1,8	1,8	Рук.-студ.	1	1	1	2	2	2
Поиск и изучение материала по теме	1	1	1	5	5	5	2,6	2,6	2,6	Студ.-рук.	1	1	1	2	2	2
Выбор направления исследований	1	2	2	3	4	4	1,4	2,8	2,8	Руководитель	1	2	2	2	3	3
Календарное планирование работ	1	1	1	3	3	3	1,8	1,8	1,8	Руководитель	2	2	2	3	3	3
Изучение литературы по теме	7	7	7	14	14	14	9,8	9,8	9,8	Студент	10	10	10	15	15	15
Подбор нормативных документов	5	6	6	8	9	9	6,2	7,2	7,2	Студ.-рук.	3	4	4	5	6	6
Изучение результатов	1	2	2	2	3	3	1,4	3	3	Студент	2	3	3	3	5	5
Проведение расчетов по теме	5	6	6	8	9	9	6,2	7,2	7,2	Студент	7	8	8	10	11	11
Анализ результатов	1	1	1	4	4	4	2,2	2,2	2,2	Студ.-рук.	2	2	2	3	3	3
Вывод по цели	1	1	1	4	4	4	2,2	2,2	2,2	Студент	3	3	3	4	4	4

Таблица 16- Календарный план-график проведения ВКР по теме

№ Ра- бот	Вид работ	Исполнители	Ткi, кал. дн.	Продолжительность выполнения работ								
				март			апрель			май		
				1	2	3	1	2	3	1	2	3
1	Составление и утверждение технического задания	Руководитель	6									
2	Выдача задания на тему	Руководитель	2									
3	Постановка задачи	Руководитель	2									
4	Определение стадий, этапов и сроков разработки	Руководитель, Студент	5		 							
5	Подбор литературы	Студент	15									
6	Сбор материалов и анализ существующих разработок	Студент	25									
7	Проведение теоретических расчетов и обоснований	Студент	10									
8	Анализ конкурентных технологий	Студент	5									
9	Выбор наиболее подходящей и перспективной технологии	Руководитель, Студент	2						 			
10	Согласование полученных данных с руководителем	Руководитель, Студент	8							 		
11	Оценка эффективности полученных результатов	Руководитель, Студент	5									
12	Работа над выводом	Студент	2									
13	Составление пояснительной записки	Студент	12									

 – студент;  – руководитель

#### 4.6. Бюджет научно исследования (НТИ)

При планировании бюджета НТИ должно быть обеспечено полное и достоверное отражение всех видов расходов, связанных с его выполнением.

##### 4.6.1. Сырье материалы, покупные изделия и полуфабрикаты (за вычетом отходов)

Расчет материальных затрат осуществляется по следующей формуле:

$$З_{\text{м}} = (1 + k_{\text{Т}}) \cdot \sum_{i=1}^m Ц_i \cdot N_{\text{расх}i}, \quad (1.6)$$

где  $m$ – количество видов материальных ресурсов, потребляемых при выполнении научного исследования;

$N_{\text{расх}i}$ – количество материальных ресурсов  $i$ -го вида, планируемых к использованию при выполнении научного исследования (шт., кг, м, м<sup>2</sup> и т.д.);

$Ц_i$ – цена приобретения единицы  $i$ -го вида потребляемых материальных ресурсов (руб./шт., руб./кг, руб./м, руб./м<sup>2</sup> и т.д.);

$k_{\text{Т}}$ – коэффициент, учитывающий транспортно-заготовительные расходы.

Транспортные расходы принимаются в пределах 15-25% от стоимости материалов.

Таблица 17 - Материальный затраты

Наименование	Единица измерения	Количество			Цена за ед., руб.			Затраты на материалы ( $З_{\text{м}}$ ), руб.		
		Исп. 1	Исп. 2	Исп. 3	Исп. 1	Исп. 2	Исп. 3	Исп. 1	Исп. 2	Исп. 3
Интернет	М/бит	1	1	1	350	350	350	402	402	402
Тетрадь	шт.	1	1	1	43	43	40	55	55	51
Ручка	шт.	2	2	2	15	15	17	47	47	47

Бумага	шт.	1 2 0	1 2 0	12 0	3	3	3	380	380	380
Итого								884	884	880

Из затрат на материальные ресурсы, включаемых в себестоимость продукции, исключается стоимость возвратных отходов.

Под возвратными отходами производства понимаются остатки сырья, материалов, полуфабрикатов, теплоносителей и других видов материальных ресурсов, образовавшиеся в процессе производства научно-технической продукции, утратившие полностью или частично потребительские качества исходного ресурса (химические или физические свойства) и в силу этого используемые с повышенными затратами (понижением выхода продукции) или вовсе не используемые по прямому назначению.

#### 4.6.2. Основная заработная плата

В состав основной заработной платы включается премия, выплачиваемая ежемесячно из фонда заработной платы в размере 20–30 % от тарифа или оклада. Расчет основной заработной платы сводится в табл. 18.

*Таблица 18 - Расчет основной заработной платы*

№ п/п	Наименование этапов	Исполнители по категориям	Трудоемкость, чел.-дн.			Заработная плата, приходящаяся на один чел.-дн., тыс. руб.			Всего заработная плата по тарифу(окладам), тыс. руб.		
			Исп. 1	Исп. 2	Исп. 3	Исп. 1	Исп. 2	Исп. 3	Исп. 1	Исп. 2	Исп. 3
1	Составление и утверждение темы проекта	Р	2,2	2,2	2,2	0,965	0,965	0,965	5,177	5,177	5,177
2	Анализ актуальности темы	С	12	12	12	0,209	0,209	0,209	6,739	6,739	6,739

3	Поиск и изучение материала по теме	С		8,2	8,2	8,2	0,209	0,209	0,209	4,493	4,493	4,493
4	Выбор направления исследований	Р		4,8	4,8	4,8	0,965	0,965	0,965	12,081	12,081	12,081
5	Календарное планирование работ	Р		2,8	2,8	2,8	0,965	0,965	0,965	6,903	6,903	6,903
6	Изучение литературы по теме	С		7	7	7,6	0,209	0,209	0,209	4,118	4,118	4,118
7	Подбор нормативных документов	С		10,8	10,8	10,8	0,209	0,209	0,209	5,990	5,990	5,990
8	Изучение установки	С		6,2	7,6	7,6	0,209	0,209	0,209	4,118	4,118	4,118
9	Модернизация установки	С		8,2	5,8	5,8	0,209	0,209	0,209	4,493	4,493	4,493
10	Анализ результатов	С,Р		5,8	6,8	6,8	0,209	0,209	0,209	3,744	3,744	3,744
11	Вывод	С		5,8	11,2	19	1,174	1,174	1,174	29,403	29,403	29,403
Итого										87,259	87,259	87,259

Статья включает основную заработную плату работников, непосредственно занятых выполнением НТИ, (включая премии, доплаты) и дополнительную заработную плату:

$$Ззп=Зосн+Здоп, \quad (1.7)$$



где Зосн – основная заработная плата;

Здоп – дополнительная заработная плата (12-20 % от Зосн).

Основная заработная плата (Зосн) руководителя (лаборанта, инженера) от предприятия (при наличии руководителя от предприятия) рассчитывается по следующей формуле:

$$Зосн = Тр \cdot З_{дн}, \quad (1.8)$$

где Зосн – основная заработная плата одного работника;

Тр – продолжительность работ, выполняемых научно-техническим работником, раб. дн. ;

Здн – среднедневная заработная плата работника, руб.

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

$$З_{дн} = \frac{З_{м} \cdot М}{F_{д}}, \quad (1.9)$$

где Зм – месячный должностной оклад работника, руб.;

М – количество месяцев работы без отпуска в течение года: при отпуске в 24 раб.дня М =11,2 месяца, 5-дневная неделя; при отпуске в 48 раб. дней М=10,4 месяца, 6-дневная неделя;

Fд – действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического персонала, раб.дн.

*Таблица 19 - Баланс рабочего времени*

Показатели рабочего времени	Руководитель	Дипломник
Календарное число дней	366	366
Количество нерабочих дней - выходные - праздничные	118	118
Потери рабочего времени - отпуск - невыходы по болезни	32	32

Действительный годовой фонд рабочего времени	216	216
--	-----	-----

Месячный должностной оклад работника:

$$З_m = З_{тс} * (1 + k_{пр} + k_d) * k_p, \quad (2.0)$$

где  $З_{тс}$  – заработная плата по тарифной ставке, руб.;

$k_{пр}$  – премиальный коэффициент, равный 0,3 (т.е. 30% от  $З_{тс}$ );

$k_d$  – коэффициент доплат и надбавок составляет примерно 0,2 – 0,5 (в НИИ и на промышленных предприятиях – за расширение сфер обслуживания, за профессиональное мастерство, за вредные условия: 15- 20 % от  $З_{тс}$ );

$k_p$  – районный коэффициент, равный 1,3 (для Томска).

Тарифная заработная плата  $З_{тс}$  находится из произведения тарифной ставки работника 1-го разряда  $Тс_1 = 600$  руб. на тарифный коэффициент  $k_t$  и учитывается по единой для бюджетных организаций тарифной сетке. Для предприятий, не относящихся к бюджетной сфере, тарифная заработная плата (оклад) рассчитывается по тарифной сетке, принятой на данном предприятии. Расчёт основной заработной платы приведён в табл. 20.

*Таблица 20 - Расчет основной заработной платы*

Исполнители	$З_{тс}$ , тыс. руб.	$k_{пр}$	$k_d$	$k_p$	$З_m$ , тыс. руб.	$З_{дн}$ , тыс. руб.	$Т_r$ , раб. дн.	$З_{осн}$ , тыс. руб.
Руководитель	23,100	0,3	0,5	1,3	51,051	1220	28	20740
Дипломник	6,279	0,3	0,5	1,3	14,693	0,762	104	79,248
Итого $З_{осн}$								99,988

#### **4.6.3. Дополнительная заработная плата научно-производственного персонала**

Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы учитывают величину предусмотренных Трудовым кодексом РФ доплат за отклонение от нормальных условий труда, а также выплат, связанных с обеспечением гарантий и компенсаций.

Расчет производится по следующей формуле:

$Z_{\text{доп}} = k_{\text{доп}} * Z_{\text{осн}}$ , где

$k_{\text{доп}}$  – коэффициент дополнительной заработной платы (на стадии проектирования принимается равным 0,12 – 0,15).

$Z_{\text{доп}}(\text{ст.препод.}) = 2696.2(\text{ руб.})$

$Z_{\text{доп}}(\text{ассистент}) = 9402.1(\text{ руб.})$

Итого по статье «дополнительная заработная плата» – 12098.3 рублей.

#### **4.6.4 Отчисления на социальные нужды**

В данной статье расходов отражаются обязательные отчисления по установленным законодательством Российской Федерации нормам органам государственного социального страхования (ФСС), пенсионного фонда (ПФ) и медицинского страхования (ФФОМС) от затрат на оплату труда работников.

Величина отчислений во внебюджетные фонды определяется исходя из следующей формулы:

$$Z_{\text{внеб}} = k_{\text{внеб}} * (Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}}), \quad (2.2)$$

где  $k_{\text{внеб}}$  – коэффициент отчислений на уплату во внебюджетные фонды (пенсионный фонд, фонд обязательного медицинского страхования и пр.). На 2014 г. в соответствии с Федеральным закона от 24.07.2009 №212-ФЗ установлен размер страховых взносов равный 30%. На основании пункта 1 ст.58 закона

№212-ФЗ для учреждений осуществляющих образовательную и научную деятельность в 2014 году водится пониженная ставка – 27,1%

*Таблица 21 - Отчисления во внебюджетные фонды*

Исполнитель	Основная заработная плата, тыс. руб			Дополнительная заработная плата, тыс. руб		
	Исп.1	Исп.2	Исп.3	Исп.1	Исп.2	Исп.3
Руководитель	99,788	99,788	99,788	12,098	12,098	12,098
Дипломник	79,248	79,248	79,248	9,510	9,510	9,510
Коэффициент отчислений во внебюджетные фонды	0,271					
Итого						
Исполнение 1	48,518					
Исполнение 2	48,518					
Исполнение 3	48,518					

#### **4.6.5. Накладные расходы**

Величина накладных расходов определяется по формуле:

$$З_{накл} = (\sum стате́й) \cdot \kappa_{нр}, \quad (2.3)$$

где:  $\kappa_{нр}$  – коэффициент, учитывающий накладные расходы.

Величину коэффициента накладных расходов можно взять в размере 16%. Таким образом, наибольшие накладные расходы при первом исполнении равны:  $З_{накл} = 17,933$  руб.

#### **4.6.6. Формирование бюджета затрат научно-исследовательского проекта**

Рассчитанная величина затрат научно-исследовательской работы (темы) является основой для формирования бюджета затрат проекта, который при формировании договора с заказчиком защищается научной организацией в качестве нижнего предела затрат на разработку научно-технической продукции.

Определение бюджета затрат на научно-исследовательский проект по каждому варианту исполнения приведен в табл. 22.

*Таблица 22 - Расчет бюджета затрат НИИ*

Наименование статьи	Сумма, руб.			Примечание
	Исп. 1	Исп. 2	Исп. 3	
1. Материальные затраты НИИ	884	884	880	Пункт 3.4.1
3. Затраты по основной заработной плате исполнителей темы	99,788			Пункт 3.4.3
4. Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы	12,098			Пункт 3.4.4
5. Отчисления во внебюджетные фонды	48,518			Пункт 3.4.5
6. Накладные расходы	17,933	17,933	17,933	16% от суммы 1-5
7. Бюджет затрат НИИ	356,794	356,794	356,794	Сумма ст. 1-6

## **ГЛАВА 5. СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ**

Объектом исследования в данной выпускной квалификационной работе являются данные магнитно-резонансной томографии и спектроскопии пациентов, страдающих от сахарного диабета, и контрольной группы, необходимой для сравнения полученных результатов исследования. Для данной работы характерно проведение большого количества времени за компьютером в закрытом помещении.

В ходе данной работы были изучены данные, полученные с помощью магнитно-резонансной томографии и магнитно-резонансной спектроскопии, а также неоднократно проведена автосегментация моделей головного мозга для выделения необходимой для исследования зоны. Из всего вышеописанного можно сделать вывод о том, что есть необходимость в организации рабочего места за компьютером в соответствии с нормами. Все исследования и работы проводятся в учебном учреждении в лаборатории за компьютерами, следовательно, рабочей зоной будет являться пространство, соответствующее небольшой комнате, высотой до 2 метров.

### **5.1. Профессиональная социальная безопасность**

Производственной безопасностью называют систему организационных мероприятий и технических средств, предотвращающих или уменьшающих вероятность воздействия на работающий персонал опасных травмирующих производственных факторов, возникающих в рабочей зоне в процессе трудовой деятельности.

В данном разделе работы необходимо выяснить опасные и вредные факторы, которые могут возникать при работе с информационной системой. Дальнейший выбор производится при помощи ГОСТ 12.0.003-2015 «Опасные и вредные производственные факторы. Классификация». Результаты выбора приведены в таблице ниже.

*Таблица 23 – Вредные и опасные факторы при работе с компьютером*

Источник фактора, название вида работ	Перечень факторов (согласно ГОСТ 12.0.003-2015)		Соответствующие нормативные документы
	Вредные	Опасные	
1) Выполнение работ за персональным компьютером	1) Недостаточная освещенность рабочей зоны; 2) Повышенный уровень электромагнитных излучений; 3) Отсутствие или недостаток естественного света; 4) Повышенная температура воздуха на рабочем месте	1) Повышенное значение напряжения в электрической цепи, замыкание.	1) ГОСТ 12.1.006-84; 2) СанПиН 2.2.4.1191–03 СанПиН 2.2.4.548-96; 3) ГОСТ 12.1.003-2014

Так как выполнение всех работ происходит за персональным компьютером, исключаем химические, психофизиологические и биологические вредные и опасные факторы.

К физическим вредным факторам, как правило, относят:

- повышенный уровень шума в помещении;
- недостаточную освещенность рабочей зоны;
- повышенную температуру воздуха;
- электромагнитное излучение и другие факторы.

Последний фактор, электромагнитное излучение, оказывает наибольшее влияние на организм человека по сравнению с другими описанными факторами. Длительное воздействие электромагнитного излучения могут быть причиной возникновения различных заболеваний ЦНС с нарушением нейрогуморальной регуляции, рефлекторных изменений со стороны ряда органов и систем, в том числе сердечно-сосудистой системы.

Работа с компьютером занимает основное время при выполнении данного научно-технического исследования, поэтому так важно учитывать влияние электромагнитного поля по ряду причин:

Системный блок и монитор ПК являются источниками электромагнитного излучения;

Работы производятся на близком расстоянии от вышеописанных источников и возможности увеличить данное расстояние до безопасного нет;

Работы за компьютером достаточно продолжительны по времени, а, следовательно, и время воздействия электромагнитного поля.

СанПиН 2.2.2/2.4.1340-03 предусматривает следующие предельные значения для уровня электромагнитного поля.

*Таблица 24 – Предельные значения для уровня электромагнитного поля*

Наименование параметров		ВДУ ЭМП
Напряженность электрического поля	в диапазоне частот 5 Гц-2 кГц	25 В/м
	в диапазоне частот 2 кГц-400 кГц	2,5 В/м
Плотность магнитного потока	в диапазоне частот 5 Гц-2 кГц	250 нТл
	в диапазоне частот 2 кГц-400 кГц	25 нТл
Электростатический потенциал экрана видеомонитора		500 В

С развитием различного электронного оборудования на смену мониторам с электронно-лучевой трубкой пришли жидкокристаллические мониторы. Их уровень электромагнитного излучения ниже, чем у более старых.

Как бы то ни было, уровень электромагнитного излучения все равно превышает нормативы. Чтобы избежать его

отрицательного влияния применяют экранирование токоведущих частей компьютера, а также всего его корпуса. Помимо этого, необходимо ограничивать время, проведенное за работой на ПК, и ввести небольшие перерывы в работе персонала для отдыха. С точки зрения безопасности труда зрительная способность и зрительный комфорт чрезвычайно важны.

Много несчастных случаев происходит, помимо всего из-за



неудовлетворительного освещения или из-за ошибок, сделанных рабочим, по причине трудности распознавания того или иного предмета или осознания степени риска, связанного с рабочим местом. Освещение создаёт нормальные условия для трудовой деятельности.

Неудовлетворительная освещенность на рабочем месте или на рабочей зоне может являться причиной снижения производительности и качества труда, а также получения травм. Для того чтобы обеспечить условия, необходимые для зрительного комфорта, в системе освещения должны быть реализованы следующие предварительные требования:

- достаточное и равномерное освещение;
- оптимальная яркость;
- отсутствие бликов и ослеплённости;
- соответствующий контраст;
- правильная цветовая гамма;
- отсутствие стробоскопического эффекта или пульсации света.

Для того чтобы повысить равномерность освещения, необходимо чтобы стены и потолок рабочего помещения были окрашены в светлые цвета. Также нужно применять комбинированное освещение - освещение, при котором к общему освещению добавляется местное. Также правильному распределению освещенности способствует отсутствие резких теней, отраженной и прямой блескости (т.е. повышенная яркость светящихся поверхностей) и постоянство освещенности во времени.

Согласно СанПиН 2.2.1/2.1.1.1278-03 указаны следующие нормы:

*Таблица 25 – Нормируемые показатели совмещенного освещения основных помещений*

Помещение	Минимальная освещенность рабочей поверхности (Е), лк	Коэффициент естественной освещенности при комбинированном освещении (КЕО), %	Коэффициент пульсации освещенности (Кп), %, не более
Кабинеты, офисы	300	1,8	15
Помещения для работы с дисплеями ПЭВМ	300-500	3,5	5
Лаборатории	400	3,5	10

Благоприятные метеоусловия на производстве являются важным фактором в обеспечении высокой производительности труда и профилактике заболеваний. При несоблюдении гигиенических норм микроклимата не только снижается работоспособность человека, но и возрастает

опасность возникновения травм и ряда заболеваний, в том числе профессиональных.

Микроклимат в производственном помещении характеризуется такими показателями как:

1) Относительная влажность воздуха. В воздухе, избыточно насыщенном водяными парами, затрудняется испарение влаги с поверхности кожи и легких, что может резко ухудшить состояние и снизить работоспособность человека.

2) Скорость движения воздуха. Организм человека начинает ощущать воздушные потоки при скорости около 0,15м/с. Причем, если эти потоки имеют температуру до 360С, организм ощущает освежающее действие, а при температуре свыше 400С они действуют угнетающе.

3) Температура воздуха. Во время работы в «горячем» микроклимате производительность труда быстро падает и при температуре 300С снижается на 20-30%. Это касается как физической, так и умственной работы.

Оптимальные величины показателей микроклимата необходимо соблюдать на рабочих местах производственных помещений, на которых выполняются работы операторского типа, связанные с нервно - эмоциональным напряжением (в кабинах, на пультах и постах управления технологическими процессами, в залах вычислительной техники и др.).

В СанПиН 2.2.4.548–96 указаны оптимальные величины показателей микроклимата на рабочих местах производственных помещений. Данные параметры можно обеспечить при помощи систем кондиционирования в теплый период года и при помощи водяного отопления в холодный период года.

Механизмы терморегуляции при выполнении данного вида работ не будут зависеть от физических нагрузок, так как работа за компьютером не предусматривает их как таковые, следовательно, данный вид работ относится к категории Ia. Ниже, в таблице, приведены оптимальные значения показателей микроклимата для рабочего места в производственном помещении для данного вида работ.

*Таблица 26 - Оптимальные значения показателей микроклимата для рабочего места в производственном помещении*

Период года	Категория работ по уровню энергозатрат, Вт	Температура воздуха, °С	Относительная влажность воздуха, %	Скорость движения воздуха, м/с
Холодный период	Ia (до 139)	22 – 24	40 – 60	0,1
Теплый период	Ia (до 139)	23 – 25	40 – 60	0,1

*Таблица 27 - Допустимые значения показателей микроклимата для рабочего места в производственном помещении*

Период года	Категория работ по уровню энергозатрат, Вт	Температура воздуха, °С	Относительная влажность воздуха, %	Скорость движения воздуха, м/с
Холодный период	Ia (до 139)	20 – 25	15 – 75	0,1
Теплый период	Ia (до 139)	21 – 28	15 – 75	0,1 – 0,2

Шум – это беспорядочное сочетание различных по уровню и частоте звуков. Шум может возникать при работе электромагнитных устройств, при истечении воздуха и газов, а также при движении воды и жидкости.

С физиологической точки зрения шумом является всякий нежелательный, неприятный для восприятия человека шум. Шум ухудшает условия труда, оказывая вредное воздействие на организм человека. При длительном воздействии шума на организм человека происходят нежелательные явления:

- снижается острота зрения, слуха;
- повышается кровяное давление;
- понижается внимание.

Сильный продолжительный шум может быть причиной функциональных изменений сердечно-сосудистой и нервной систем, что приводит к заболеваниям сердца и повышенной нервозности.

Нормальный уровень шума: до 50-55 дБА. Соответствует разговору умеренной громкости, низкому фоновому шуму работающих механизмов. Согласно ГОСТ 12.1.003-2014 крайнее значение уровня шума в лабораториях равен 60 дБА при выполнении человеком работы на ПК.

Так как работа производится за компьютером, то вероятно поражение электрическим током. Следовательно, необходимо выявить требования по безопасности, предъявляемых к электротехническим установкам, являющихся источниками опасных факторов. Для исключения поражения электрическим током запрещается:

- часто включать и выключать компьютер без необходимости;
- прикасаться к экрану и к тыльной стороне блоков компьютера;
- работать на средствах вычислительной техники и периферийном оборудовании мокрыми руками;

- работать на средствах вычислительной техники и периферийном оборудовании, имеющих нарушения целостности корпуса, нарушения изоляции проводов, неисправную индикацию включения питания, с признаками электрического напряжения на корпусе;

- класть на средства вычислительной техники и периферийном оборудовании посторонние предметы.

Запрещается под напряжением:

- очищать от пыли и загрязнения электрооборудование.
- проверять работоспособность электрооборудования в непригодных для эксплуатации помещениях с токопроводящими полами, сырых, не позволяющих заземлить доступные металлические части.
- проводить ремонт средств вычислительной техники и периферийного оборудования. Ремонт электроаппаратуры производится только специалистами-техниками с соблюдением необходимых технических требований.

Во избежание поражения электрическим током, при пользовании электроприборами нельзя касаться одновременно каких-либо трубопроводов, батарей отопления, металлических конструкций, соединенных с землей.

Для того чтобы опасность поражения электрическим током была исключена нужно обеспечить соблюдение следующих правил электрической безопасности:

Визуальная проверка электрической проводки оборудования на отсутствие каких-либо нарушений изоляции перед включением электрического прибора в питающую сеть.

В случае обнаружения таковых нужно тут же отключить электрический прибор от питающей сети до исправления неисправности.

Запрет на прикосновение к приборам, которые имеют естественное заземление при включенном электрическом оборудовании.

ГОСТ Р 12.1.019-2009 ССБТ содержит следующие пункты:

- необходимо применять защитные оболочки к токоведущим частям;
- обеспечивать безопасное расположение токоведущих частей;
- использовать для них изоляцию, которая бывает рабочей, дополнительной, двойной и усиленной;
- применять изоляцию рабочего места;
- проводить контроль токоведущих частей.

Согласно СанПиН 2.2.2/2.4.1340-03, при эксплуатации компьютера необходимо соблюдать нижеописанные требования:

1) Электрическое оборудование должно быть заводского изготовления. И должно быть соответствие электрического оборудования требованиям государственных стандартов и технических условий;

2) При эксплуатации и обслуживании необходимо соблюдение требований паспорта электрооборудования и руководства по эксплуатации, которые были разработаны заводом-изготовителем.

Помимо этого, в дополнение ко всему вышеописанному, можно применять организационно-технические меры обеспечения электробезопасности, к примеру, наносить маркировку частей электрического оборудования; использовать предупредительные сигналы, таблички, надписи, предупреждающие знаки; производить окраску токоведущих частей и прибегать к световой сигнализации.

СанПиН 2.2.2/2.4.1340-03 содержит следующие меры безопасности при работе с компьютером:

Наличие искусственного и естественного освещения в рабочем помещении при эксплуатации персонального компьютера;

Максимальная продолжительность непрерывной работы с монитором без регламентированного перерыва составляет 1 час.

Обеспечение оконных проемов такими регулируемыми устройствами как: жалюзи, занавески, внешние козырьки, позволяющие исключить прямую блескость из-за солнечных лучей;

Наличие непросвечивающего отражателя, имеющего защитный угол не менее 40 градусов, у светильников местного освещения.

Расстояние от экрана монитора до глаз должно лежать в пределах 600-700 мм, однако не ближе 500 мм.

## **5.2. Экологическая безопасность**

В данном подразделе рассматривается характер воздействия проектируемого решения на окружающую среду. При использовании данных устройств не наносится вред атмосфере и гидросфере, так как не происходит выбросов вредных веществ в воздух и воду.

В случае неисправности устройства, данная технология также проходит утилизацию. Перед тем как утилизировать технику, нужно произвести списание, для подтверждения неисправности оборудования, произвести разборку у специалистов, определить, что пойдет на переработку и на аффинаж. Переработка таких материалов, как пластик, металл, осуществляется на специальном оборудовании, и превращает в сырье для изготовления новой техники.

## **5.3. Безопасность в чрезвычайных ситуациях**

Анализ вероятных ЧС, которые может инициировать объект исследований.

Согласно ГОСТ Р 22.0.02-2016, чрезвычайной ситуацией называют обстановку на определенной территории, сложившуюся вследствие аварии, катастрофы, опасного природного явления, стихийного или же иного бедствия, которые могут повлечь или уже повлекли за собой человеческие жертвы, ущерб здоровью людей или окружающей природной среде, нарушение условий жизнедеятельности людей и значительные материальные потери.

В случае рассмотрения ЧС, причиной которых может быть объект исследований, а объектом, в свою очередь, являются данные пациентов больных сахарным диабетом, возникновение чрезвычайных ситуаций невозможно.

Анализ вероятных ЧС, которые могут возникнуть в лаборатории при проведении исследований

Чрезвычайные ситуации в лаборатории могут быть следствием возникновения аварийных ситуаций техногенного характера, причинами которых могут стать:

- Обрывы проводов питания, неисправности заземления и другие повреждения;
- Работа на неисправном оборудовании;
- Грубые нарушения правил техники безопасности.

Одним из последствий аварийных ситуаций в лаборатории может быть пожар, который может стать причиной многочисленных потерь среди людей, техники и сооружений в целом.

Обоснование мероприятий по предотвращению ЧС и разработка порядка действия в случае возникновения ЧС



Во всех случаях обрыва проводов питания, неисправности заземления и других повреждений, появления гари, немедленно отключить питание и сообщить об аварийной ситуации руководителю;

Не приступать к работе до устранения неисправностей;

При возникновении пожара, задымлении:

- Немедленно сообщить по телефону «01» в пожарную охрану, оповестить работающих, поставить в известность руководителя подразделения, сообщить о возгорании на пост охраны.

- Открыть запасные выходы из здания, обесточить электропитание, закрыть окна и прикрыть двери.

- Приступить к тушению пожара первичными средствами пожаротушения, если это не сопряжено с риском для жизни.

- Организовать встречу пожарной команды.

- Покинуть здание и находиться в зоне эвакуации.

При несчастном случае:

- Немедленно организовать первую помощь пострадавшему и при необходимости доставку его в медицинскую организацию.

- Принять неотложные меры по предотвращению развития аварийной или иной чрезвычайной ситуации и воздействия травмирующих факторов на других лиц.

- Сохранить до начала расследования несчастного случая обстановку, какой она была на момент происшествия, если это не угрожает жизни и здоровью других лиц и не ведет к катастрофе, аварии или возникновению иных чрезвычайных обстоятельств, а в случае невозможности ее сохранения – зафиксировать сложившуюся обстановку (составить схемы, провести другие мероприятия).

#### **5.4. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности**

##### **Специальные правовые нормы трудового законодательства**

Большинство работ, которые выполняются на производстве, напрямую связаны с наличием опасных и (или) вредных производственных факторов. Условия труда по степени вредности и (или) опасности подразделяются на четыре класса - оптимальные, допустимые, вредные и опасные условия труда. В соответствии со ст. 221 – 225 ТК РФ, на работах с вредными и (или) опасными условиями труда, а также на работах, выполняемых в особых температурных условиях или связанных с загрязнением, работникам бесплатно выдаются прошедшие обязательную сертификацию или декларирование соответствия специальная одежда, специальная обувь и другие средства индивидуальной защиты, а также смывающие и (или) обезвреживающие средства в соответствии с типовыми нормами, которые устанавливаются в порядке, определяемом Правительством Российской Федерации.

Также предусмотрено прохождение медицинского осмотра для работников, которые выполняют работы в условиях с опасными и (или) вредными производственными факторами, что указано в ст.213 ТК РФ. Причем, и при трудоустройстве, и в процессе работы. В приказе Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 12.04.2011 № 302н. указан порядок проведения медицинского осмотра. Требования указанного документа предусматривают, что медицинский осмотр должен проводиться раз в год, или же дважды в год. Это зависит от рода деятельности работника на производстве, а также от наличия конкретных вредных факторов.

Согласно ч.6 ст.213 ТК РФ, работники, осуществляющие отдельные виды деятельности, в том числе связанной с источниками повышенной опасности (с влиянием вредных веществ и неблагоприятных производственных факторов), а также работающие в условиях повышенной опасности, проходят обязательное

психиатрическое освидетельствование не реже одного раза в пять лет в порядке, устанавливаемом уполномоченным Правительством Российской Федерации федеральным органом исполнительной власти.

### *Организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны*

Рабочая зона — это пространство высотой до 2 м над площадкой постоянного или временного пребывания работающих. Место пребывания считается постоянным, если работник находится на нем более 50% суммарно или 2 ч непрерывно своего рабочего времени. Рабочее место - это место временного или постоянного пребывания работников производства в процессе их трудовой деятельности.

Организация рабочего места - это комплекс мероприятий по оснащению рабочего места предметами и средствами труда, а также их размещению в определенном порядке.

Организация рабочего места представляет собой комплекс мероприятий, предусматривающих:

Рациональную специализацию рабочего места;

Оснащение его требуемыми наборами основного и вспомогательного оборудования;

Технологической оснастки и инвентаря;

Создание комфортных условий труда; оптимальную расстановку оборудования, удобное размещение оснастки и предметов труда на рабочем месте;

Бесперебойное обслуживание рабочего в соответствии с его функциональными потребностями.

Конкретный состав и содержание работ по рациональной организации рабочего места зависят от ряда факторов: отрасли промышленности, типа

производства, вида труда, степени кооперации и разделения труда, уровней технической оснащенности и механизации труда, условий труда и т.д.

При проектировании рабочего места нельзя забывать о микроклиматических факторах: температуре, шуме, освещенности, выделении пыли и прочих санитарно-гигиенических требованиях к организации рабочих мест.

Необходимо, чтобы в рабочем помещении было обеспечено правильное расположение и компоновка рабочего места. ГОСТ 12.2.032-78 “ССБТ. Рабочее место при выполнении работ сидя. Общие эргономические требования” устанавливает общие эргономические требования к рабочим местам при выполнении работ в положении сидя при проектировании нового и модернизации действующего оборудования и производственных процессов. Предусмотрено, что взаимное расположение всех его элементов обязаны соответствовать физиологическим, психологическим и антропометрическим требованиям. И помимо этого соответствовать характеру выполняемой работы.

Немало важным аспектом в организации рабочего места является периодическое проветривание рабочего помещения, установленное графиком технологических перерывов. Для женщин и мужчин высота рабочей поверхности при выполняемой за компьютером работе должна составлять 655 мм. Работа производится только за персональным компьютером, следовательно, рабочая поверхность будет прямоугольной формы. Допустимое расположение монитора - вертикальная плоскость под углом  $\pm 30^\circ$  от нормальной линии взгляда и в горизонтальной плоскости под углом  $\pm 30^\circ$  от сагиттальной плоскости

### **Вывод**

Данный раздел предусматривал описание социальной ответственности, сопровождающей выполнение выпускной квалификационной работы.

Были описаны производственная и экологическая безопасность, выявлены различные вредные и опасные факторы и методы борьбы с ними.

Помимо этого, был приведен список мероприятий по снижению угрозы в случае возникновения чрезвычайных ситуаций, а также изучены правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности. В довершение работы представлены наиболее важные моменты организационных мероприятий при проектировании рабочей зоны.

## **Заключение**

1) Проанализировав литературу и была найдена информация о структурах мозга, отвечающих за память, мышление, речь и другие когнитивные функции.

2) При анализе данных магнитно-резонансной спектроскопии высокая достоверность различий была найдена для уровней креатинфосфата в правом и левом гиппокампе, что может свидетельствовать об активном процессе компенсации у больных сахарным диабетом первого типа что соотносится с теоретическими данными по работе креатинфосфатной системы. Для серого вещества коры головного мозга белого вещества медиальной коры таких закономерностей обнаружено не было.

3) Выявились достоверные различия в объеме белого и серого вещества коры головного мозга между больными сахарным диабетом и контрольной группой. Отмечено снижение объема серого вещества у больных сахарным диабетом 1 типа, что соотносится с исследованиями, проведенными на больных сахарным диабетом первого типа. В то же время объем гиппокампа не зависит от наличия сахарного диабета.

Обобщая полученные данные можно сделать вывод, что гиппокамп как более древняя структура не обладает столь высокой пластичностью, как кора головного мозга, и его адаптация к сахарному диабету происходит активации креатинфосфатной системы (данная система является довольно ресурсоемкой). Кора головного является более новой структурой и может адаптироваться к сахарному диабету за счет эффекта пластичности, т.е. сохранение функций даже при потере определенного количества клеток.

4) На основе данных магнитно-резонансной спектроскопии гиппокампа при помощи метода дискриминантного анализа была разработана система поддержки принятия решений позволяющее выявить у больных сахарным

диабетом когнитивные нарушения. В качестве предсказывающего состояния использовались значения теста Мока ниже границы нормы. Полученная модель обладает достаточными операционными характеристиками.

## Список литературы:

1. Сахарный диабет. [Электронный ресурс]/ URL: <http://medportal.ru/enc/endocrinology/Diabetsaharnyj/>
2. Дедов И. И., Шестакова М. В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 7-й вып. // Сахарный диабет. 2015. № 1 S. С. 1–112.]
3. Yaffe K., Blackwell T., Kanaya A.M. et al. Diabetes, impaired fasting glucose, and development of cognitive impairment in older women //Neurology. – 2004. – Vol. 63, № 4. – P. 658–663.
4. Susman JL, Helseth LD. Снижение осложнений диабета типа II: подход, ориентированный на пациента. Am Fam Physician . 1997; 56: 471-80.
5. Ahmed AM (2002) History of diabetes mellitus. Saudi Med J 23: 373-378.
6. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. American Diabetes Association. Diabetes Care 2004 Jan; 27(suppl 1): s5-s10.
7. Gerich JE, Schneider V, Dippe SE, Langlois M, Noacco C, Karam J, Forsham P: Characterization of the glucagon response to hypoglycemia in man. J Clin Endocrinol Metab 38:77 –82, 1974
8. Gerich JE: Control of glycaemia. Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 7:551 –586, 1993]
9. Holst JJ: Glucagon-like peptide 1: a newly discovered gastrointestinal hormone. Gastroenterology 107:1848 –1855, 1994
10. DEC 18, 2006 What are Cognitive Abilities and Skills, and How to Boost Them? By: Dr. Pascale Michelon
11. Simpson JR (2014). "DSM-5 and neurocognitive disorders". J. Am. Acad. Psychiatry Law. 42 (2): 159–64
12. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-й пересмотр. – Женева, ВОЗ (М.: Медицина по расп. МЗиМП РФ). – 1995. – Т. 1. – С. 315, 317, 320, 510–511.



13. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека. М.: изд-во МГУ. 1969.
14. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. М.: изд-во МГУ. 1973.
15. Ранняя диагностика когнитивных нарушений на до-дементной стадии психоневрологических заболеваний. [Электронный ресурс]/ URL: <http://laesus-de-liro.livejournal.com/260218.html>
16. Ринк П.А. Магнитный резонанс в медицине /П.А. Ринк. М.: ГЕОТАР-мед, 2003.
17. Лундин А.Г. ЯМР-спектроскопия / А.Г. Лундин, Э.И. Федин. М.: Наука, 1986. 223 с.
18. Сергеев Н.М. Спектроскопия ЯМР / Н.М. Сергеев. М.: МГУ, 1981, 279 с2, 3.
19. Корниенко В.Н. Диагностическая нейрорадиология / В.Н. Корниенко, И.Н. Пронин. М., 2008. Т. I. С. 54–59.
20. Smith J.K., Kwok L., Castillo M. Effects of Contrast Material on Single volume Proton MR Spectroscopy // Am. J. Neuroradiol. 2000. V. 21. P. 1084
21. Семенова Н.А. Метод ЯМР-спектроскопии в прижизненных исследованиях обменных процессов. Особенности энергетического метаболизма головного мозга по данным ЯМР in vivo. Успехи современной биологии РАН. 2005; 125: 419–430.
22. Bulakbasia N., Kocaoglua M., Wrsa F. et al. Combination of Single Voxel Proton MR Spectroscopy and Apparent Diffusion Coefficient Calculation in the Evaluation of Common Brain Tumors // Am. J. Neuroradiol. 2003. V. 24. P. 225–233.
23. В.В.Захаров «Нейропсихологические тесты. Необходимость и возможность применения» // журн.CONSILIUM MEDICUM - ТОМ №13- № 2 -с. 82-90
24. Богдан А.А., Хоменко Ю.Г., Катаева Г.В., Трофимова Т.И. «принципы группировки данных при оценке результатов многовоксельного

спектроскопического исследования головного мозга» // журн. «Лучевая диагностика и терапия» - 2016. - N 4. - С.15-19

25. Магонов, Е. П., Катаева, Г. В., & Трофимова, Т. Н. (2015). Современные методы автоматического вычисления объема внутричерепного пространства при МРТ-морфометрии головного мозга. ВЕСТНИК НОВГОРОДСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМ. ЯРОСЛАВА МУДРОГО, (2(85)), 9-15.

26. Anatomical Analysis with FreeSurfer [Электронный ресурс]/ URL: <http://slideplayer.com/slide/5860186/#>

27. Тюрин Ю.Н., Шмерлинг Д.С. Непараметрические методы статистики // Соц-я: Методология, методы, матем. модели. 2004. № 18. С. 154-166; Кобзарь А.И. Прикладная матем. статистика. М., 2006.

## Приложение А

### Раздел 1 Literature review

---

Студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
1ДМ6М	Стадниченко Анастасия Андреевна		

Консультант школы отделения ОЭИ, ИШНКБ:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Аристов Александр Александрович	К.Т.Н.		

Консультант – лингвист отделения школы ОИЯ, ШБИП:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Старший преподаватель	Квашнина Ольга Сергеевна			

## **Diabetes mellitus**

Diabetes mellitus is a group of metabolic disorders with one common manifestation: hyperglycemia. Chronic hyperglycemia causes damage to the eyes, kidneys, nerves, heart and blood vessels. The etiology and pathophysiology leading to the hyperglycemia, however, are markedly different among patients with diabetes mellitus, dictating different prevention strategies, diagnostic screening methods and treatments. [4]

DM is probably one of the oldest diseases known to man. It was first reported in Egyptian manuscript about 3000 years ago. In 1936, the distinction between type 1 and type 2 DM was clearly made. [5]

The vast majority of cases of diabetes fall into two broad etiopathogenetic categories. In one category, type 1 diabetes, the cause is an absolute deficiency of insulin secretion. Individuals at increased risk of developing this type of diabetes can often be identified by serological evidence of an autoimmune pathologic process occurring in the pancreatic islets and by genetic markers. In the other, much more prevalent category, type 2 diabetes, the cause is a combination of resistance to insulin action and an inadequate compensatory insulin secretory response. In the latter category, a degree of hyperglycemia sufficient to cause pathologic and functional changes in various target tissues, but without clinical symptoms, may be present for a long period of time before diabetes is detected. During this asymptomatic period, it is possible to demonstrate an abnormality in carbohydrate metabolism by measurement of plasma glucose in the fasting state or after a challenge with an oral glucose load.

Let us consider the types of diabetes in more detail.

*Type 1 diabetes* ( $\beta$ -cell destruction, usually leading to absolute insulin deficiency).

Diabetes of the first type is divided into immune-mediated diabetes and idiopathic diabetes.

*Immune-mediated diabetes.*

This form of diabetes, which accounts for only 5–10% of those with diabetes, previously encompassed by the terms insulin-dependent diabetes, type I diabetes, or juvenile-onset diabetes, results from a cellular-mediated autoimmune destruction of the  $\beta$ -cells of the pancreas. Markers of the immune destruction of the  $\beta$ -cell include islet cell autoantibodies, autoantibodies to insulin, autoantibodies to glutamic acid decarboxylase (GAD65). One and usually more of these autoantibodies are present in 85–90% of individuals when fasting hyperglycemia is initially detected.

In this form of diabetes, the rate of  $\beta$ -cell destruction is quite variable, being rapid in some individuals (mainly infants and children) and slow in others (mainly adults). Some patients, particularly children and adolescents, may present with ketoacidosis as the first manifestation of the disease. Others have modest fasting hyperglycemia that can rapidly change to severe hyperglycemia and/or ketoacidosis in the presence of infection or other stress. Still others, particularly adults, may retain residual  $\beta$ -cell function sufficient to prevent ketoacidosis for many years; such individuals eventually become dependent on insulin for survival and are at risk for ketoacidosis. At this latter stage of the disease, there is little or no insulin secretion, as manifested by low or undetectable levels of plasma C-peptide.

*Idiopathic diabetes.*

Some forms of type 1 diabetes have no known etiologies. Some of these patients have permanent insulinopenia and are prone to ketoacidosis, but have no evidence of autoimmunity. Although only a minority of patients with type 1 diabetes fall into this category, of those who do, most are of African or Asian ancestry. Individuals with this form of diabetes suffer from episodic ketoacidosis and exhibit varying degrees of insulin deficiency between episodes. This form of diabetes is strongly inherited, lacks immunological evidence for  $\beta$ -cell autoimmunity, and is not HLA associated. An absolute requirement for insulin replacement therapy in affected patients may come and go.

This form of diabetes, which accounts for ~90–95% of those with diabetes, previously referred to as non-insulin-dependent diabetes, type II diabetes, or adult-

onset diabetes, encompasses individuals who have insulin resistance and usually have relative (rather than absolute) insulin deficiency. At least initially, and often throughout their lifetime, these individuals do not need insulin treatment to survive. There are probably many different causes of this form of diabetes. Although the specific etiologies are not known, autoimmune destruction of  $\beta$ -cells does not occur, and patients do not have any of the other causes of diabetes listed above or below.

[6]

### **Physiology and carbohydrate metabolism**

The pancreas is a long, slender organ, most of which is located posterior to the bottom half of the stomach. Although it is primarily an exocrine gland, secreting a variety of digestive enzymes, the pancreas has an endocrine function. Its pancreatic islets—clusters of cells formerly known as the islets of Langerhans—secrete the hormones glucagon, insulin, somatostatin, and pancreatic polypeptide (PP).

The pancreatic islets each contain four varieties of cells:

The alpha cell produces the hormone glucagon and makes up approximately 20 percent of each islet. Glucagon plays an important role in blood glucose regulation; low blood glucose levels stimulate its release.

The beta cell produces the hormone insulin and makes up approximately 75 percent of each islet. Elevated blood glucose levels stimulate the release of insulin.

The delta cell accounts for four percent of the islet cells and secretes the peptide hormone somatostatin. Recall that somatostatin is also released by the hypothalamus (as GHIH), and the stomach and intestines also secrete it. An inhibiting hormone, pancreatic somatostatin inhibits the release of both glucagon and insulin.

The PP cell accounts for about one percent of islet cells and secretes the pancreatic polypeptide hormone. It is thought to play a role in appetite, as well as in the regulation of pancreatic exocrine and endocrine secretions. Pancreatic polypeptide released following a meal may reduce further food consumption; however, it is also released in response to fasting.

Insulin, a small protein composed of two polypeptide chains containing 51 amino acids, is a key anabolic hormone that is secreted in response to increased blood glucose and amino acids following ingestion of a meal. Like many hormones, insulin exerts its actions through binding to specific receptors present on many cells of the body, including fat, liver, and muscle cells. The primary action of insulin is to stimulate glucose disappearance.

Insulin helps control postprandial glucose in three ways. Initially, insulin signals the cells of insulin-sensitive peripheral tissues, primarily skeletal muscle, to increase their uptake of glucose. Secondly, insulin acts on the liver to promote glycogenesis. Finally, insulin simultaneously inhibits glucagon secretion from pancreatic  $\alpha$ -cells, thus signalling the liver to stop producing glucose via glycogenolysis and gluconeogenesis. All of these actions reduce blood glucose. Other actions of insulin include the stimulation of fat synthesis, promotion of triglyceride storage in fat cells, promotion of protein synthesis in the liver and muscle, and proliferation of cell growth. [7]

Insulin action is carefully regulated in response to circulating glucose concentrations. Insulin is not secreted if the blood glucose concentration is  $\leq 3.3$  mmol/l, but is secreted in increasing amounts as glucose concentrations increase beyond this threshold.<sup>14</sup> Postprandially, the secretion of insulin occurs in two phases: an initial rapid release of preformed insulin, followed by increased insulin synthesis and release in response to blood glucose. Long-term release of insulin occurs if glucose concentrations remain high.[8]

While glucose is the most potent stimulus of insulin, other factors stimulate insulin secretion. These additional stimuli include increased plasma concentrations of some amino acids, especially arginine, leucine, and lysine; GLP-1 and GIP released from the gut following a meal; and parasympathetic stimulation via the vagus nerve. [9]

## **Cognitive functions and disorders**

Cognitive functions are the mental processes that allow us to receive, select, store, transform, develop, and recover information that we've received from external stimuli. This process allows us to understand and relate to the world around more effectively.

Perception - recognition and interpretation of sensory stimuli (smell, touch, hearing, etc.)

Attention - ability to sustain concentration on a particular object, action, or thought, and ability to manage competing demands in our environment.

Memory - short-term/ working memory (limited storage), and Long-term memory (unlimited storage).

Motor skills - ability to mobilize our muscles and bodies, and ability to manipulate objects.

Language - skills allowing us to translate sounds into words and generate verbal output.

Visual and Spatial Processing - ability to process incoming visual stimuli, to understand spatial relationship between objects, and to visualize images and scenarios.

Executive Functions - Abilities that enable goal-oriented behavior, such as the ability to plan, and execute a goal. These include:

- Flexibility: the capacity for quickly switching to the appropriate mental mode.
- Theory of mind: insight into other people's inner world, their plans, their likes and dislikes.
- Anticipation: prediction based on pattern recognition.
- Problem-solving: defining the problem in the right way to then generate solutions and pick the right one.
- Decision making: the ability to make decisions based on problem-solving, on incomplete information and on emotions (ours and others').



- Working Memory: the capacity to hold and manipulate information “on-line” in real time.
- Emotional self-regulation: the ability to identify and manage one’s own emotions for good performance.
- Sequencing: the ability to break down complex actions into manageable units and prioritize them in the right order. [10]

Neurocognitive disorders, also known as cognitive disorders, are a category of mental health disorders that primarily affect cognitive abilities including learning, memory, perception, and problem solving. Neurocognitive disorders include delirium and mild and major neurocognitive disorder. They are defined by deficits in cognitive ability that are acquired (as opposed to developmental), typically represent decline, and may have an underlying brain pathology.

Delirium develops rapidly over a short period of time and is characterized by a disturbance in cognition, manifested by confusion, excitement, disorientation, and a clouding of consciousness. Hallucinations and illusions are common, and some individuals may experience acute onset change of consciousness. It is a disorder that makes situational awareness and processing new information very difficult for those diagnosed. It usually has a high rate of onset ranging from minutes to hours and sometimes days, but it does not last for very long, only a few hours to weeks. Delirium can also be accompanied by a shift in attention, mood swings, violent or unordinary behaviors, and hallucinations.

Mild and major neurocognitive disorders are usually associated with but not restricted to the elderly. Unlike delirium, conditions under these disorders develop slowly and are characterized by memory loss. In addition to memory loss and cognitive impairment, other symptoms include aphasia, apraxia, agnosia, loss of abstract thought, behavioral/personality changes, and impaired judgment. There may also be behavioral disturbances including psychosis.[11]

## **Morphofunctional organization of cognitive functions**

Higher cerebral functions are formed by integrated activity of different brain parts as a whole. In this case, the various cortical parts are not equal. In the 60-70s of the XX century a distinguished soviet scientist A.R. Luria had proposed a theory of systemic dynamic localization of higher brain functions. [12] According to this theory, the brain can be technically divided into three so-called functional blocks in accordance with the function of individual cerebral structures in the formation of cognitive functions:

The first functional block (activation unit) includes stem - subcortical structures and limbic system: ascending part of the reticular formation of the brainstem, visual knolls, striped bodies, interstitial brain, hippocampus and its connections with the amygdala, medio-basal frontal lobes and the cingular gyrus. These structures provide activation of the cerebral cortex in response to external stimulation or internal motivation. They maintain an optimal level of concentration and are responsible for motivational and emotional support of activities.

In addition, the specific function of the hippocampus is the comparison of newly received stimuli with the previous ones, which plays an important role in the process of obtaining new information.

During the pathology of stem-subcortical structures, the reaction time increases, which leads to slowed thinking and slowing of other cognitive processes (bradyphrenia). The normal relations between the amplitude of stimulus and the degree of cerebral cortex activation is disrupted - weak stimulus may cause a significant activation of cortex.

Clinically, this will lead to increased distractibility, the inability to maintain the activity for a long time. Such defects are called neurodynamic cognitive disorders. With pathology of the hippocampus and functionally related structures, memory impairments develop for current events (fixation and anterograde amnesia).

Memory impairments for current events (fixation and anterograde amnesia) develop during the pathology of hippocampus and functionally related structures.

The second functional block (the unit for receiving, processing and storing information) includes secondary and tertiary zones of cortical analyzers of somatic sensitivity, hearing and vision, i.e. associative cortex of the parietal, temporal and occipital lobes of the brain.

These structures provide the perception, recognition and storage of information obtained from the outside world, and are also responsible for the imagination of three-dimensional space. Disorders of gnosis and memory (which are modal-specific) develop during pathology of the structures of the second functional block.

Auditory gnosis and auditory memory are disordered with the pathology of the temporal lobe, with pathology of the occipital lobe - visual gnosis and visual memory, with pathology of the parietal lobe - somatic gnosis and kinesthetic memory. In addition, kinesthetic apraxia develops when the parietal lobe of the brain is damaged. Kinesthetic apraxia (same with somatic agnosia) is associated with a disruption in the body's homunculus.

Damage of the junction zone of the temporal, parietal and occipital lobes of the brain causes a violation of spatial representations, which is manifested in the sphere of gnosis and praxis. Cognitive disorders during malfunctioning of the structures of the second functional block are called operational, or instrumental.

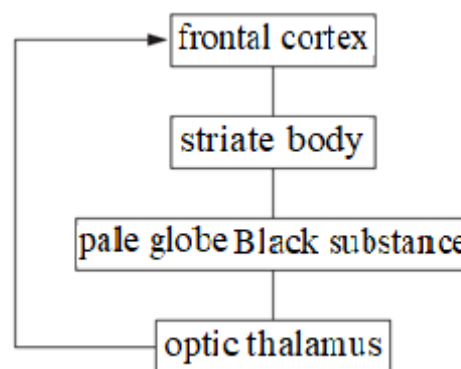
The third functional block includes the frontal lobes of the brain. Those are responsible for the regulation of arbitrary human activities, i.e. for arbitrary choice of the purpose of the activity, development of a plan for achieving goal and monitoring the results.

The damage of the third functional block leads to cognitive, affective and behavioral disorders, which are based on one or more of the following mechanisms:

- Decrease in activity and initiative, lack of motivation (apathy) and lack of will for any purposeful activity (abulia);
- distortion of planning, difficulties of transition from one stage of activity to the next, pathological "stuck" at one stage of the program (perseveration);
- worsening of critical thinking, impulsiveness, violation of norms and rules of behavior adopted in social and cultural environment.

These distortions are called regulatory (disregulatory) cognitive disorders. [13]

Numerous experimental and clinical-instrumental studies of recent years have allowed us to consider the anatomical and functional basis of cognitive functions in a somewhat new way. The concept of A.R. Luria, was further developed. New data about subcortical basal ganglia and it's role of in the formation of higher brain functions was obtained. The optic thalamus, striate body and other subcortical structures are in close connection with the anterior parts of the brain, forming the so-called frontal striatal circles (Fig.).



*Figure 1– Anatomical and functional foundations of the organization of cognitive functions*

Circulation of excitation along these closed circular neuronal systems is necessary to create an emotional preference for choosing one of several possible solutions in certain given situation. Five main frontal striatal circles have been described up to date, three of which are closely related to the provision of cognitive

activity. They have common connections and links - frontal cortex, striped bodies, pale sphere, black substance and thalamus. Damage to any link can lead to motion, cognitive, emotional, behavioral disorders that are very close in phenomenology to the symptoms of frontal dysfunction (mental and motor slowness, decreased intellectual flexibility, decreased mood etc.). [14]

*Functional anatomy of "front-striatal circles"*

Cortical structures	Dorsolateral prefrontal cortex	Lateral orbito-frontal cortex	Anterior cingular cortex	Primary motion cortex	Premotor cortex
Subcortical structures	Dorso-lateral part of the caudate nucleus, pale balloon, thalamus	Ventro-medial part caudate nucleus, pale sphere, thalamus	Olfactory tubercle, ventro-medial part caudate nucleus and shells ("Limbic striatum "), pale balloon, thalamus	The shell, the pale sphere, thalamus	central part caudate nucleus, pale sphere, thalamus
Function	Cognitive functions, intellectual flexibility	Behavior, criticism, stability of attention	Motivation, initiative, intention, choice of purpose	Regulation of movements	Regulation of vision

## Приложение Б

### Результаты теста Мокка

№ пациента	Альтернирующий путь (1 балл)	Куб (1 балл)	Часы (3 балла)	Название (3 балла)	Внимание (6 баллов)	Повторение фразы (2 балла)	Беглость речи (1 балл)	Абстракция (2 балла)	Отроченное воспроизведение (5 баллов)	Ориентация (6 баллов)	Сумма (30 баллов)
<b>Больные сахарным диабетом</b>											
1	1	1	2	3	4	2	0	2	3	6	24
2	1	1	2	3	3	2	1	2	5	6	26
3	1	1	3	3	4	2	1	1	3	6	25
4	1	1	3	3	4	1	1	2	3	6	25
5	1	1	3	3	3	2	1	2	3	6	25
6	1	1	2	3	3	2	1	1	4	6	24
7	1	1	3	3	3	2	1	2	4	6	26
8	1	1	2	3	2	2	1	2	5	6	25
9	1	1	3	3	4	2	0	2	3	6	25
10	1	1	3	3	6	2	1	2	4	6	29
11	1	1	3	3	4	1	1	2	4	6	26
12	1	1	3	3	4	2	1	2	3	6	26
13	1	1	3	3	4	2	1	2	3	6	26
14	1	1	3	3	4	2	1	2	4	6	27

15	1	1	3	3	4	1	1	2	4	6	26
16	1	1	2	3	3	2	1	2	4	6	25
17	1	1	3	3	3	2	1	2	4	6	26
18	1	1	2	3	4	2	1	2	4	6	26
19	1	1	2	3	5	2	0	2	3	6	25
20	1	1	3	3	4	1	1	2	5	6	27
21	1	1	3	3	4	2	1	1	4	6	26
22	1	1	3	3	3	2	1	2	4	6	26
23	1	1	2	3	3	1	1	2	4	6	24
24	1	1	2	3	4	1	1	2	4	6	25
25	1	1	3	3	5	2	1	2	3	6	27
26	1	1	3	3	4	1	1	2	3	6	25
27	1	1	3	3	5	2	1	1	3	6	26
28	1	1	3	3	3	2	1	1	3	6	24
29	1	1	3	3	3	1	0	2	4	6	24
30	1	1	2	3	4	1	1	2	4	6	25
31	1	1	3	3	4	2	1	2	3	6	26
32	1	1	3	3	3	2	1	2	3	6	25
33	1	1	2	3	5	1	1	2	3	6	25
34	1	1	2	3	6	1	0	2	4	6	26

35	1	1	3	3	3	2	1	2	4	6	26
36	1	1	3	3	5	2	1	1	4	6	27
37	1	1	2	3	3	2	1	2	5	6	26
38	1	1	3	3	4	2	1	2	3	6	26
39	1	1	2	3	6	1	0	2	4	6	26
40	1	1	3	3	3	2	1	2	4	6	26
41	1	1	2	3	4	2	1	2	3	6	25
42	1	1	2	3	5	1	1	2	3	6	25
43	1	1	2	3	4	2	1	2	3	6	25
44	1	1	2	3	4	2	0	2	5	6	26
45	1	1	3	3	4	2	1	2	4	5	26
46	1	1	3	3	4	1	1	2	3	6	25
47	1	1	3	3	5	1	1	1	3	6	25
48	1	1	2	3	4	2	0	2	4	6	25
49	1	1	2	3	4	2	1	1	3	6	24
50	1	1	2	3	5	2	1	2	4	6	27
51	1	1	3	3	4	2	1	2	3	6	26
52	1	1	2	3	4	2	1	2	4	6	26
53	1	1	3	3	4	2	0	2	4	6	26
54	1	1	2	3	4	2	1	2	4	6	26



Контрольная группа											
1	1	1	3	3	5	2	1	2	5	6	29
2	1	1	2	3	5	2	1	2	5	6	28
3	1	1	2	3	4	2	1	2	5	6	27
4	1	1	3	3	6	2	0	2	5	6	29
5	1	1	3	3	6	2	1	1	5	6	29
6	1	1	3	3	6	1	1	2	5	6	29
7	1	1	2	3	5	2	1	2	4	6	27
8	1	1	3	3	5	2	1	2	5	6	29
9	1	1	3	3	5	2	1	2	5	6	29
10	1	1	3	3	6	2	1	2	5	6	30
11	1	1	3	3	6	2	1	2	5	6	30
12	1	1	3	3	6	2	1	2	5	6	30
13	1	1	3	3	6	2	1	2	5	6	30
14	1	1	3	3	6	2	1	2	4	6	29
15	1	1	3	3	6	2	1	2	5	6	30
16	1	1	3	3	6	2	0	2	5	6	29
17	1	1	3	3	5	2	1	2	4	6	28
18	1	1	3	3	5	2	1	2	5	6	29
19	1	1	3	3	6	2	0	2	5	6	29

20	1	1	3	3	6	2	1	2	5	6	30
----	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

